



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 115/17

# **FIÈVRE AU LONG COURS CHEZ L'ADULTE : PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE (A propos de 47 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2017

PAR

Mlle. SAMOUCHE MOUNA

Née le 31 Décembre 1991 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Fièvre prolongée - Diagnostic étiologique- Infection - Tuberculose - Néoplasie

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED..... Professeur de Médecine interne	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur agrégé de Médecine interne	JUGES
M. OUARSSANI AZIZ..... Professeur agrégé de Pneumo-ptisiologie	
M. LOUZI LHOUSAIN..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ZINEBI ALI..... Professeur assistant de Médecine interne	MEMBRE ASSOCIE

## SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	1
I-Introduction.....	11
II-Généralités. ....	12
A.Définition et classification .....	12
B. Variations de la température.....	15
C.Prise de la température.....	16
III-Rappels. ....	18
A. La thermorégulation.....	18
1. Les effecteurs de la thermorégulation : centre thermorégulateur et Thermorécepteurs. ....	18
2. Principe de la thermorégulation.....	19
B. La physiopathologie de la fièvre. ....	22
1. L'origine et le mécanisme pathogénique de la fièvre. ....	22
2. Les conséquences de la fièvre.....	22
3. L'Hyperthermie.....	23
4. Le syndrome fébrile.....	24
5. Les équivalents de la fièvre.....	25
IV-Caractéristiques de la fièvre.....	26
A. Mode d'apparition de la fièvre .....	26
B. Intensité de la fièvre .....	26
C. Durée de la fièvre .....	26
D. Périodicité de la fièvre .....	26
E. Evolution de la fièvre .....	27
V-Matériels et méthodes.....	31

VI-Résultats. ....	38
A. Aspects épidémiologiques.....	39
1. Nombre de patients.....	39
2. Age .....	39
3. Sexe.....	39
4. Distribution en fonction des tranches d'âge et du sexe .....	40
5. Délai de consultation .....	40
6. Délai diagnostique .....	41
B. Admission.....	41
C. Etude clinique .....	42
1. Antécédents .....	42
2. Mode de début de la fièvre.....	43
3. Traitement reçu et réponse au traitement .....	43
4. Signes fonctionnels associés à la fièvre .....	44
5. Examen physique .....	44
a) Température d'admission .....	44
b) Caractéristiques de la fièvre .....	45
c) Signes physiques .....	46
D. Etude paraclinique.....	47
1. Examens de première intention.....	47
2. Examens de deuxième intention .....	53
3. Examens de troisième intention .....	54
E. Etiologies.....	55
1. Les maladies infectieuses.....	57
2. Les maladies inflammatoire non infectieuses.....	58
3. Les affections néoplasiques .....	59

F. Traitement .....	64
1. Choix de traitement.....	64
2. Modalités thérapeutiques.....	64
G. Evolution.....	65
VII-Discussion .....	66
A. Données épidémiologiques .....	67
1- Nombre de patients .....	67
2- Age et sexe .....	68
3- Délai de consultation .....	69
4- Délai diagnostique .....	69
B. Etude clinique .....	70
C. Etude paraclinique .....	72
D. Diagnostic étiologique .....	76
1. Historique .....	76
2. Répartition des étiologies en catégories .....	78
3. Les pathologies infectieuses .....	79
4. Les pathologies inflammatoires.....	96
5. Les pathologies tumorales .....	106
VIII-Conclusion.....	110
IX-Résumé .....	112
XI-Références.....	118

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: anticorps antinucléaires
ADP	: adénopathies
AEG	: altération de l'état général
AINS	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASLO	: antistreptolysine O
ATB	: antibiothérapie
ATCD	: antécédents
ATS	: antithyroïdiens de synthèse
BK	: bacille de Kock
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
CMV	: cytomégalovirus
CRP	: protéine C réactive
DT	: diabète
EBV	: Epstein Barr virus
ECA	: enzyme de conversion de l'angiotensine
ECBU	: examen cytbactériologique des urines
ECG	: électrocardiogramme
Echo	: échographie
EI	: endocardite infectieuse
EPT	: épanchement
ETT	: échographie transthoracique
ETO	: échographie transoesophagienne
FID	: fosse iliaque droite
FPI	: fièvre prolongée inexpliquée

FR	: facteur rhumatoïde
Hb	: hémoglobine
HC	: hémoculture
HMG	: hépatomégalie
HTA	: hypertension artérielle
HTP	: hypertension portale
HU	: hématurie
IDR	: intradermoréaction à la tuberculine
INF gamma	: interféron gamma
IM	: insuffisance mitrale
IST	: infection sexuellement transmissible
LA	: leucémie aigue
LU	: leucocyturie
LDH	: lactate déshydrogénase
LMH	: lymphome malin Hodgkinien
LMNH	: lymphome malin non hodgkinien
LED	: lupus érythémateux disséminé
MI	: membres inférieurs
Nb	: nombre
NFS	: numération de la formule sanguine
ORL	: oto-rhino-laryngologie
PBH	: ponction biopsie hépatique
PL	: ponction lombaire
PNN	: polynucléaires neutrophiles
PTI	: pseudotumeurs inflammatoires
Rx	: radiographie

Sd	: syndrome
SMG	: splénomégalie
TAP	: thoraco-abdomino-pelvien
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: tomographie par émission de positrons
TEP	: tuberculose extra-pulmonaire
Thx	: thorax
TSH	: thyroéostimuline
VIH	: virus de l'immunodéficience acquise

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Classification des FPI selon Durack et Street.
- Tableau 2 : Les tranches d'âge des patients de notre série.
- Tableau 3 : Le délai diagnostic des patients.
- Tableau 4 : La distribution des patients selon le mode d'admission.
- Tableau 5 : La répartition des ATCD par ordre de fréquence dans notre série.
- Tableau 6 : La répartition des patients selon le mode de début de la fièvre.
- Tableau 7 : La réponse des sujets au traitement symptomatique si reçu.
- Tableau 8 : Les principales manifestations associées à la fièvre.
- Tableau 9 : La répartition des patients en fonction du degré de la température à l'admission.
- Tableau 10 : La périodicité de la fièvre chez les patients de notre série.
- Tableau 11 : Les modalités d'évolution dans le temps de la fièvre.
- Tableau 12 : Résultats de l'examen physique des patients.
- Tableau 13 : La répartition des patients selon le taux de l'hémoglobine.
- Tableau 14 : La répartition des cas en fonction du taux de leucocytes.
- Tableau 15 : La répartition des cas en fonction du taux de plaquettes.
- Tableau 16 : Les chiffres de CRP des patients.
- Tableau 17 : Résultats des sérologies.
- Tableau 18 : L'apport de la radiographie thoracique.
- Tableau 19 : Les anomalies objectivées à la TDM TAP.
- Tableau 20 : La répartition des étiologies infectieuses.
- Tableau 21 : La répartition des étiologies inflammatoires et maladies de système.
- Tableau 22 : La répartition des étiologies néoplasiques.



Tableau 23 : Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolution des maladies infectieuses.

Tableau 24 : Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolution des maladies inflammatoires.

Tableau 25 : Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolution des maladies néoplasiques.

Tableau 26 : Les différentes modalités thérapeutiques utilisées chez nos patients.

Tableau 27 : Les caractéristiques de 13 séries de FPI entre 2003 et 2014.

Tableau 28 : Age et sexe des différentes études.

Tableau 29 : Les ATCD médicaux, toxiques et chirurgicaux (comparaison avec la série marocaine de Moutsinga)

Tableau 30 : Comparaison des signes fonctionnels.

Tableau 31 : Comparaison de quelques paramètres physiques.

Tableau 32 : Comparaison des étiologies retrouvées dans différentes séries du monde.

Tableau 33 : Répartition des étiologies infectieuses.

Tableau 34 : Comparaison de la répartition des pathologies infectieuses et de la tuberculose dans les 3 séries marocaine, japonaise et indienne.

Tableau 35 : Liste non exhaustive des principales étiologies inflammatoires des FPI.

Tableau 36 : Les causes inflammatoires des FPI récurrentes.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Variations nycthémérales de la température corporelle.

Figure 2 : Coupe sagittale du cerveau passant par l'hypothalamus.

Figure 3 : Mécanismes de la thermolyse.

Figure 4 : Représentation de la thermorégulation et des réponses provoquées par une exposition au froid ou à la chaleur.

Figures 5 à 9 : Les différents modes d'évolution de la fièvre.

Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 11 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.

Figure 12 : Les différents modes d'admission.

Figure 13 : Les types d'anémie chez les patients de notre série.

Figure 14 : L'apport de l'échographie abdomino-pelvienne.

Figure 15 : Intérêt de la TDM TAP.

Figure 16 : Représentation des étiologies de FPI en catégories.

Figure 17 : Le choix de traitement pour les patients de notre série.

Figure 18 : Evolution des patients après le traitement.

Figure 19 : Les examens complémentaires qui ont permis de poser le diagnostic étiologique des FPI.

Figure 20 : Les examens complémentaires effectués pour le diagnostic dans l'étude japonaise de Naito.

Figure 21 : L'évolution des causes de FPI dans les différentes régions du monde depuis l'année 2005.

Figure 22 : TDM thoracique fenêtré médiastinale montrant des ADP latéro trachéales droites et médiastinales antérieures gauche .

Figure 23 : TDM abdominal montrant des ADP centimétriques latéro aortiques et inter aortico-cave et un EPT péritonéal faible abondance.

Figure 24 : TDM thoracique montrant un EPT pleural droit plus des ADP médiastino-hilaires.

Figure 25 : TDM abdomino-pelvien montrant une collection abcédée intra anses en arrière de la paroi abdominale antérieure avec réaction inflammatoire en regard et présence d'ADP profondes mésentériques et rétro-péritonéales surtout inter aortico-cave et latéro aortiques.

Figure 26 : TDM abdominale montrant l'extension de la collection à l'étage lombaire.

Figure 27 : TDM abdominale de contrôle montrant la sonde de drainage percutanée en place

Figures 28 ,29: TDM abdomino-pelvien montrant une collection abcédée rétrocoecale avec infiltration de la graisse avoisinante.

Figures 30,31 : TDM thoraco-abdominal montrant des ADP sus et sous diaphragmatiques, SMG homogène à 20 cm, Multiples lésions hépatiques (kystes biliaires).

Figure 32 : Les critères de classification SLICC.

Figure 33: TDM thoracique montrant une polyadénopathie médiastino-hilaires.

Figures 34,35 : TDM abdominal montrant une SMG modérée homogène et des ADP sus mésentériques rétro-péritonéales dans un cas de LMNH.

## I-Introduction :

La fièvre au long cours appelée également fièvre prolongée inexpliquée (FPI) est un motif fréquent de consultation en médecine interne. Le large éventail étiologique, avec plus de 200 causes rapportées dans la littérature, et l'urgence diagnostique dans les cas où le pronostic vital est menacé font de ces FPI un véritable défi pour le médecin interniste et l'un des exercices les plus passionnants.

La fièvre est définie par une élévation de la température centrale au-dessus de 38,3°C (101 °F) [1], en l'absence d'activité physique intense, chez un sujet normalement couvert, dans une température ambiante tempérée.

La fièvre est qualifiée de prolongée inexpliquée quand elle évolue depuis plus de 3 semaines et dont le diagnostic n'est pas établi malgré les investigations complémentaires réalisées pendant trois jours d'hospitalisation ou trois consultations externes. [2 ; 3 ; 4 ; 5].

Il n'existe aucune stratégie diagnostique consensuelle [6 ; 7]. Les examens étaient réalisés par étapes successives avec, à chaque étape la recherche d'un point d'appel à biopsier. En cas d'échec et de détérioration clinique, les traitements d'épreuve pouvaient s'imposer en fonction de la pathologie suspectée. Plus récemment, une approche plus globale, par une scintigraphie corps entier en particulier par un 18-FDGTEP, très précoce, est en cours d'évaluation, justifiée par l'augmentation des échecs diagnostiques et le fait que les affections les plus souvent en cause sont les infections, les tumeurs et les pathologies inflammatoires.

Globalement trois cadres étiologiques sont à l'origine de ces FPI : les pathologies infectieuses, inflammatoires et tumorales. Leur incidence n'est pas figée dans le temps et on assiste au fil des décennies à l'émergence d'un groupe étiologique comme étant la principale cause des FPI. Cette variabilité étiologique est liée à l'environnement, au contexte épidémiologique, mais aussi à une meilleure

connaissance des pathologies et à l'évolution des moyens diagnostique et thérapeutique.

Les objectifs de notre étude sont :

-Déterminer le spectre étiologique des fièvres prolongées inexpliquées (FPI) dans le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

-Evaluer la pertinence des examens clinique et paracliniques dans cette recherche étiologique.

## II-Généralités

### A- Définition et Classification :

#### 1- Définition évolutive :

La fièvre prolongée d'origine indéterminée, « fever of unknown origin » (FUO) des anglo-saxons, est un état fébrile qui dure plus de trois (3) semaines , ne se résolvant pas spontanément dans la période attendue pour une infection autolimitée, et dont l'étiologie n'est pas retrouvée après l'enquête clinique et paraclinique de routine pratiquée au cours de 3 jours d'hospitalisation ou menée à titre externe (trois consultations) [2 ;3 ;4 ;5]. La définition de la fièvre prolongée inexpliquée (FPI) ne cesse d'être redéfinie depuis des décennies et partout dans le monde.

En 1961, Petersdorf et Beeson [2], campent la définition maintenant classique: il s'agit de fièvre de plus de 38,3 degrés Celsius (C°) ou 101 degrés Fahrenheit (F°) , contrôlée à plusieurs reprises, évoluant depuis plus de trois semaines, et sans qu'aucune cause n'a été trouvée après une semaine d'investigations « appropriées » en hospitalisation [8].

À l'époque, les investigations ne comprenaient que la bactériologie, certaines sérologies, l'intradermoréaction, la radiographie pulmonaire et l'urographie intraveineuse, l'étape ultérieure étant la laparoscopie et les biopsies [10].

En 1991, Durack et Street (Tableau 1) [3], proposent une définition moderne qui prend en compte l'évolution des pratiques médicales et l'épidémiologie des pays développés : l'évaluation hospitalière peut être raccourcie à trois (3) jours ou remplacée par trois consultations avec investigations « appropriées » réalisées en externe.

À cette époque, outre les progrès de la microbiologie, les investigations comprennent en plus les échographies et la tomodensitométrie (TDM) [10].

De plus cette nouvelle définition tient en considération la situation clinique et les facteurs de risque des patients [3]. Ils distinguent les classiques FPI, des FPI des patients VIH, des FPI des patients neutropéniques et des FPI nosocomiales car dans ces trois derniers groupes, les causes sont surtout infectieuses ou médicamenteuses et nécessitent une prise en charge différente en raison du risque vital : traitement probabiliste antimicrobien et antifongique.

## 2- Classification [3 ; 11]

la fièvre au long cours ou FPI classique mise à jour se définit comme une fièvre supérieure à 38,3°C à au moins 2 occasions qui évolue depuis 3 semaines et dont la cause n'a pu être précisée après un interrogatoire et examen physique complets et au terme d'un bilan paraclinique obligatoire (NFS, VS, CRP, ionogramme complet, EPP, ferritine, CK, LDH, bilan hépatique, AAN, FR, IDR, HC, ECBU, radiographie thoracique, échographie abdominale) durant 3 jours d'hospitalisation, ou à l'issue de 3 consultations externes [11].

La FPI nosocomiale concerne des patients hospitalisés ayant une fièvre supérieure à 38,3°C à plusieurs reprises et qui ne présentaient pas d'infection à

l'admission [3]. Le diagnostic étiologique n'est pas établi après 3 jours d'investigations appropriés (bilan infectieux négatif en 48heures).

La FPI du neutropénique concerne les patients avec un taux de Polynucléaires neutrophiles inférieurs ou égale à 500 éléments/mm<sup>3</sup>, dont la température reste supérieure à 38,3°C à plusieurs occasions pendant plus de 3 semaines. Le diagnostic n'est pas établi après 3 jours de bilans en hospitalisation (bilan infectieux négatif en 48h) [3].

La FPI du patient VIH (séropositivité est confirmée) se définit comme une fièvre supérieure à 38,3°C à plusieurs reprises, depuis plus de 3 semaines (patients ambulatoires) ou depuis plus de 3 jours (patients hospitalisés). L'étiologie n'a pas été déterminée après 3 jours d'investigations (bilan infectieux négatif en 48h) [3].

Tableau n°1 : classification des fièvres au long cours selon Durack et Street [3]

Catégories	Définitions
FUO classique	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fièvre à 38,8°C à plusieurs reprises</li> <li>-Durée : 3 semaines</li> <li>-Absence de diagnostic après des investigations appropriées réalisées en hospitalisation (3 jours) ou en externe (3 consultations)</li> </ul>
FUO nosocomiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patient hospitalisé</li> <li>-Fièvre à 38,8°C à plusieurs reprises</li> <li>-Pas d'infection à l'admission</li> <li>-Pas de diagnostic après 3 jours d'investigations appropriées (bilan infectieux négatif en 48 h)</li> </ul>
FUO du neutropénique	<ul style="list-style-type: none"> <li>-500 neutrophiles/mm<sup>3</sup></li> <li>-Fièvre à 38,8°C à plusieurs reprises</li> <li>-Pas de diagnostic après 3 jours d'investigations appropriées (bilan infectieux négatif en 48 h)</li> </ul>
FUO du patient VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infection VIH confirmée</li> <li>-Fièvre à 38,8°C à plusieurs reprises</li> <li>-Durée : 4 semaines (patients ambulatoires) ou 3 jours (patients hospitalisés)</li> <li>-Pas de diagnostic après 3 jours d'investigations appropriées (bilan infectieux négatif en 48 h)</li> </ul>

## B- Variations de la température [12 ;13 ;14 ;15]

La température corporelle peut être sujette à de faibles variations physiologiques liées à divers paramètres :

- Le nycthémère: La température corporelle fluctue normalement au cours de la journée, avec les niveaux les plus bas vers 4 heures et les plus hauts en fin d'après-midi, entre 4 h et 6 h (en supposant que la personne dort la nuit et reste éveillée pendant la journée) [12 ; 13].

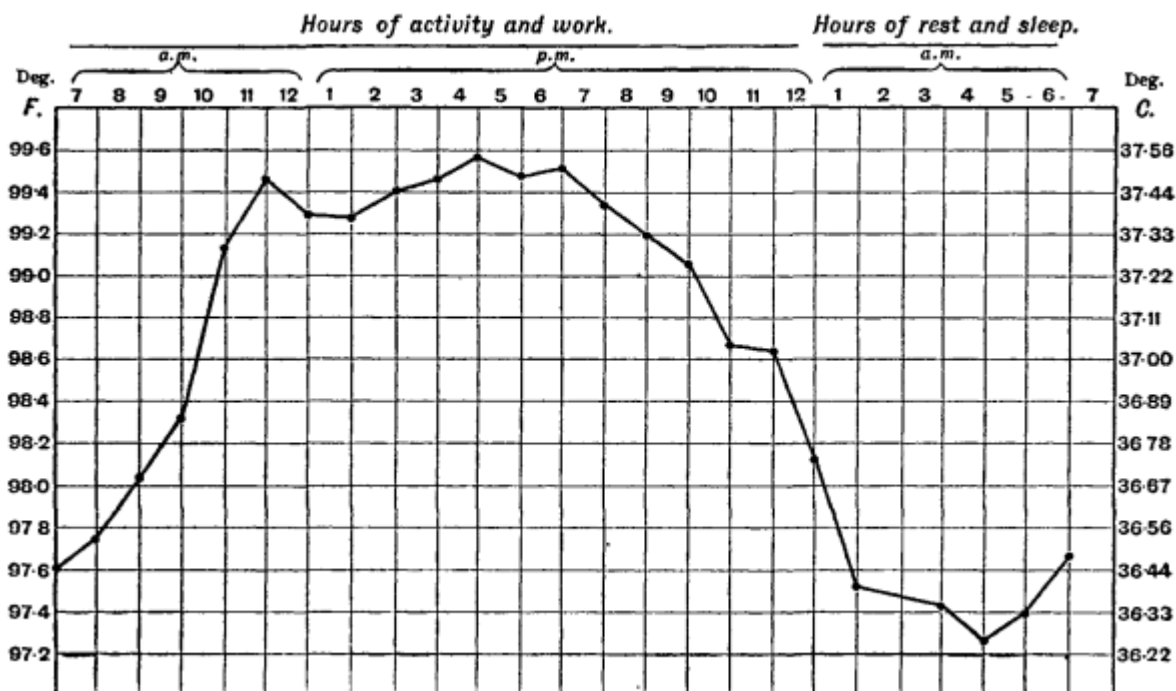


Figure 1 : Variations nycthémérales de la température corporelle [32].

- L'état endocrinien : en particulier chez les femmes en période d'activité génitale, le rythme de température varie selon le cycle menstruel, appelé rythme circamensal. La température basale augmente légèrement après l'ovulation, à mesure que la production d'œstrogène diminue et que la progestérone augmente [14].
- La condition physique: L'augmentation de l'activité physique augmente la quantité de variation quotidienne de la température [15].



- Facteurs extérieurs
  - L'alimentation : La température augmente après une alimentation riche en calories. La restriction calorique, comme pour un régime de perte de poids, réduit la température corporelle globale [14]. L'alcool diminue légèrement les températures diurnes et augmente considérablement les températures nocturnes [14].
  - L'exercice augmente les températures corporelles. Chez les adultes, une augmentation notable nécessite généralement un exercice intense ou un exercice soutenu pendant un temps important.
  - Les facteurs psychologiques influencent également la température corporelle : une personne très excitée a souvent une température élevée.
  - Les perturbations du sommeil affectent également la température du corps. L'insomnie et la mauvaise qualité du sommeil sont associées à une élévation légère et tardive de la température corporelle [14].
  - Chez les consommateurs de tabac (surtout si on prend la température par voie orale) et de chewing-gum, la température orale est artificiellement majorée.

## C- Prise de la température

La prise de la température est un élément clé de la démarche diagnostique.

### 1- Conditions de mesure de la température [16]

La mesure de la température se fait idéalement :

- le matin avant toute activité ou après 30minutes de repos ou encore le soir après 30minutes de repos au lit. A distance des repas et de tout effort.
- Dans une pièce maintenue à une température ambiante normale (22,7 à 24,4 ° C ou 73 à 76 ° F) où le sujet est dévêtu.

## 2-Voies de mesure de la température [16 ; 17 ; 18]

Il existe 4 manières de mesurer la température :

- La voie rectale: a été longtemps considérée comme le site de référence. Elle correspond à la température corporelle la plus élevée. La durée de la prise est d'une minute et sa valeur normale est de 37.6°C. Elle représente un risque d'ulcération, raison pour laquelle elle est contre-indiquée chez les patients thrombopéniques ou ayant des troubles de la coagulation.
- La voie orale: est plus facile d'accès (thermomètre sous la langue) mais reste peu utilisée. Les valeurs observées sont plus basses de 0,4°C par rapport à la température rectale. La température à ce niveau doit être prise au pied du frein de la langue (très vascularisé), au contact de l'artère linguale et la bouche fermée pour éviter les interférences. Cela n'est pas toujours très reproductible. Les résultats obtenus peuvent être influencés par la mastication, les boissons chaudes et les fumées de cigarettes.
- La voie axillaire : les valeurs obtenues sont plus basses de 0,5°C (donc il faut ajouter 0,5 au résultat). Les températures sont fiables si elles sont prises de manière prolongée pendant 5 minutes mais restent peu précises car elles sont influencées par la morphologie du creux axillaire, du positionnement du thermomètre et de la durée de la mesure. Ainsi, la forme du creux axillaire chez le sujet maigre peut fausser les résultats.
- La température tympanique : Les thermomètres auriculaires mesurent la température du tympan à l'aide de capteurs infrarouges. Cependant, cette méthode n'est pas aussi précise que la mesure rectale et a une faible sensibilité pour les fièvres, qui manquent de trois ou quatre de chaque dix fièvres chez les enfants [18].

### III- Rappels

#### A- La thermorégulation

##### 1. Les effecteurs de la thermorégulation : centre thermorégulateur et thermorécepteurs

Le centre thermorégulateur est situé dans la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur, comme l'illustre la figure 2. Ce centre se comporte comme un thermostat qui maintient l'homéostasie en assurant un équilibre thermique aux alentours de 37°C [20].

Il existe deux types de thermorécepteurs, périphériques (peau et muqueuses) et centraux (organes intra-abdominaux et la paroi des gros troncs veineux), qui envoient en permanence un influx nerveux codant l'information thermique au centre thermorégulateur

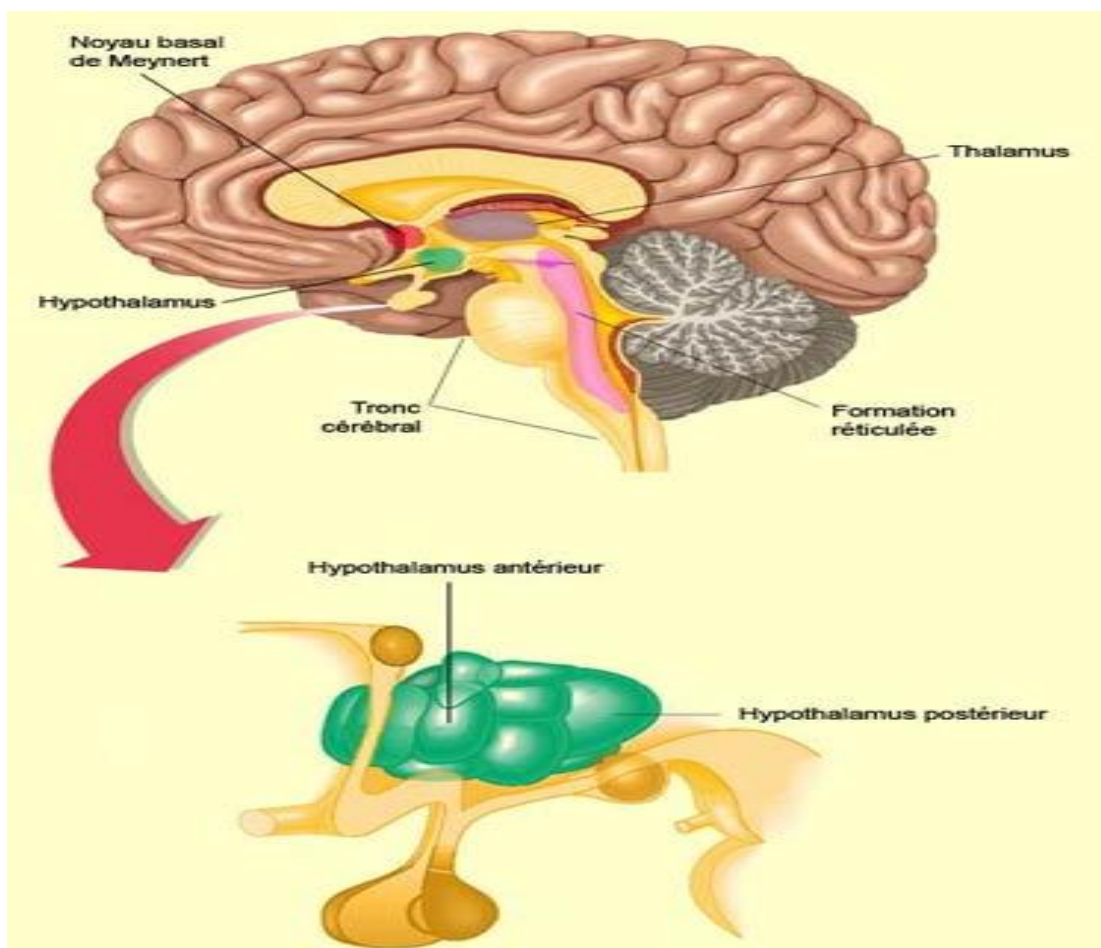


Figure 2 [19] : coupe sagittale du cerveau passant par l'hypothalamus.

## 2. Principe de la thermorégulation [17]

L'homéothermie est le maintien de la température centrale aux environs de 37°C quel que soit la température extérieure, grâce à un équilibre entre la thermogenèse et la thermolyse, régulée par le centre thermorégulateur situé dans l'hypothalamus.

La thermogenèse peut être secondaire à :

- une stimulation sympathique.

Une production de chaleur par combustion des aliments, sous la dépendance des hormones thyroïdiennes et hypophysaires ou par combustion due à l'augmentation de l'activité sportive musculaire (augmentation du catabolisme).

La thermolyse peut se faire par 4 mécanismes (figure 3) :

- radiation : transport de la chaleur sous forme d'ondes infrarouges d'un objet plus chaud à un objet plus froid sans contact ; exemple : le soleil...
- conduction : transmission de la chaleur d'un corps à un autre par contact (L'énergie thermique se déplace dans un milieu matériel) ; exemple : bain...
- convection : transfert de la chaleur par déplacement de matière. (le courant d'air du vent éloigne l'air chaud du corps)
- évaporation : conversion d'un liquide en vapeur: sudation, respiration.

Chez l'Homme, l'évaporation se fait beaucoup plus par la sueur que par le système pulmonaire.

La thermorégulation est mise en jeu lors des variations de la température ambiante (figure 4) :

➤ Quand la température ambiante diminue: il y a une stimulation du sympathique qui permet une production de chaleur par des frissons, une vasoconstriction cutanée périphérique et une augmentation de la sécrétion des hormones hypophysaires et surtout thyroïdiennes.

➤ Quand la température ambiante augmente: il y a une augmentation de la déperdition de chaleur par la transpiration cutanée, la vasodilatation cutanée périphérique et la polypnée

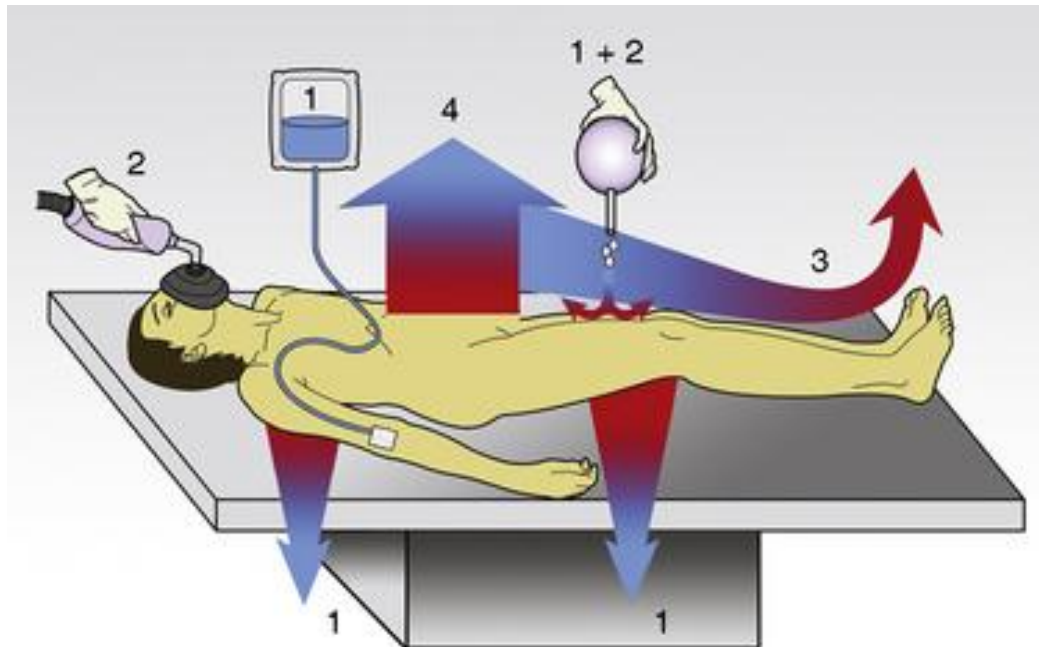


Figure 3 : les mécanismes de la thermolyse [21]

(1) conduction, (2) évaporation, (3) convection et (4) radiation.

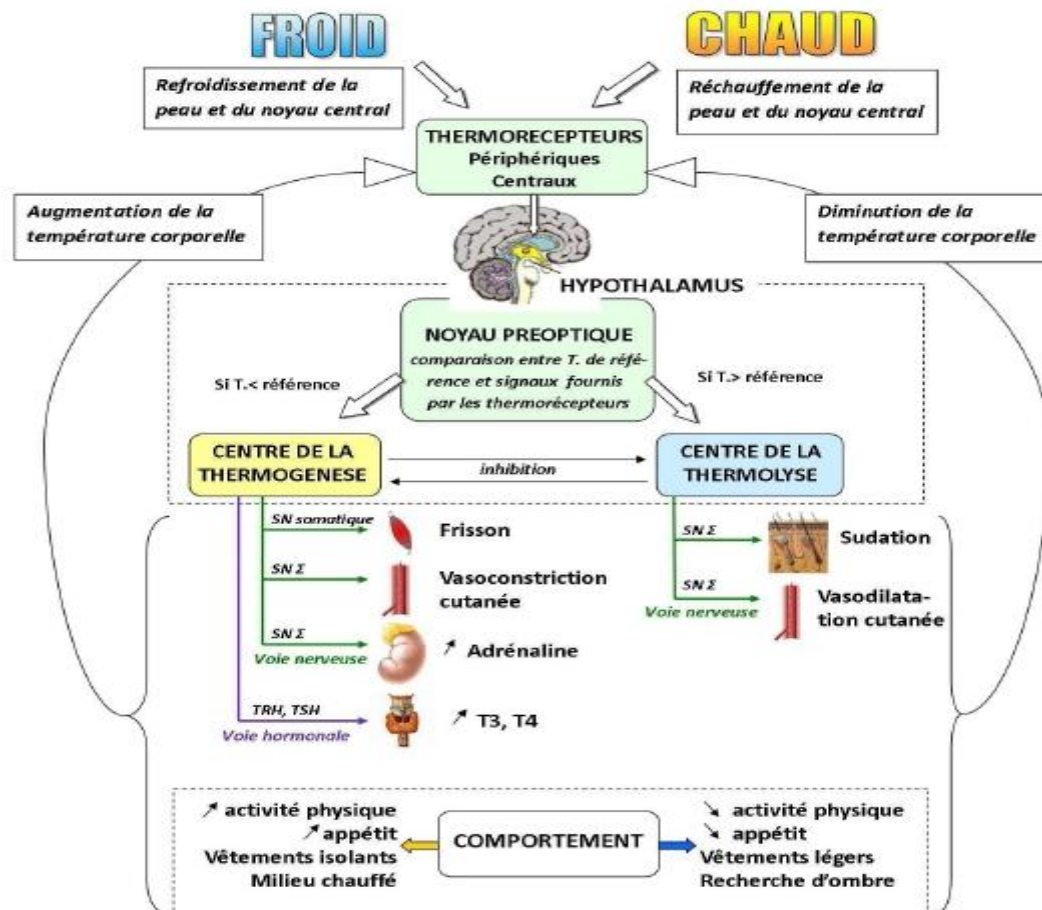


Figure 4 : Représentation de la thermorégulation et des réponses provoquées par une exposition au froid ou à la chaleur [22].

## B- Physiopathologie de la fièvre

### 1. Origine et mécanisme pathogénique de la fièvre :

La fièvre est une élévation thermique due à la présence de substances pyrogènes.

Les pyrogènes peuvent être exogènes (provenance extérieure) ou endogènes (fabriqués par l'organisme fébrile).

- Les pyrogènes exogènes sont des fragments d'agents pathogènes qui peuvent être des bactéries, des virus, des champignons, des parasites [23].
- Les pyrogènes endogènes : représentés par de nombreuses cytokines dont les plus impliqués sont l'IL6 (Interleukine6), IL1 (Interleukine1), TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), INF (Interféron). Le rôle des prostaglandines est encore soutenu aujourd'hui.

Parmi les prostaglandines, PGE 2 semble la plus pyrogène e [24].

Les pyrogènes exogènes sont opsonisés par le complément et phagocytés par des macrophages. Ainsi les cellules de Kupffer hépatiques vont déverser de nombreuses substances pyrogènes endogènes, qui parviennent ensuite au centre thermorégulateur soit directement par voie sanguine (température du sang perfusant la région hypothalamique) ou par voie nerveuse via le nerf vague en liaison avec les récepteurs au chaud et au froid pour déclencher une réaction fébrile [25].

### 2. Les conséquences de la fièvre [17] :

- Ø Une augmentation du métabolisme basal: la fréquence cardiaque augmente de 15batt/min/°C. (PS: la fièvre typhoïde qui n'augmente pas le rythme cardiaque).

- Ø Un hypercatabolisme protidique: surtout en cas de fièvre importante prolongée (1/2mois), entraînant une déperdition de poids, qui peut évoluer vers la dénutrition. Exemple de la tuberculose.
- Ø Une déperdition hydrique : risque de déshydratation, notamment chez une personne très âgée, chez l'enfant ou quelqu'un qui a des diurétiques. Il faut perfuser ces patients.
- Ø Des convulsions chez l'enfant, en général moins de 2ans, il faut absolument faire baisser la température.
- Ø Lorsque la température est supérieure à 41°C (rare) les enzymes sont dénaturées, la fonction mitochondriale est perturbée et certaines voies métaboliques sont arrêtées. Exemple des patients en réanimation qui ont des tumeurs cérébrales avec atteinte de l'hypothalamus.

### 3. L'Hyperthermie [26 ; 27 ; 17]

L'hyperthermie résulte de l'accumulation de chaleur exogène c'est-à-dire issue de l'environnement et non pas produite par le corps contrairement à la fièvre ou l'élévation de la température corporelle est produite par le corps pour faciliter la "lutte" contre les "agresseurs".

Elle peut être due à :

- une exposition à la chaleur du Soleil : c'est le « coup de bambou ».
- une exposition à la chaleur ambiante : c'est le « coup de chaleur classique ».
- un effort intense avec une mauvaise évacuation de la chaleur (à cause d'une ambiance trop chaude et humide ou de vêtements trop isolants) : c'est le « coup de chaleur d'exercice » ou « d'effort ».



- une prise de certains médicaments (anticholinergiques : inhibent la transpiration ; neuroleptiques : inhibent les récepteurs dopaminergiques hypothalamiques)
- une déshydratation : l'organisme est privé de son mécanisme régulateur majeur, à savoir l'élimination de la chaleur par la sueur (évaporation).
- des brûlures étendues (diminution de la déperdition de la chaleur)
- des affections du système nerveux central qui touchent le centre thermorégulateur (AVC, tumeurs, encéphalite).

#### 4. Le syndrome fébrile

Le syndrome fébrile s'associe inconstamment à des signes systémiques [28] :

##### a) Signes cutané-muqueux

- Sensation de chaleur, peau chaude et rouge.
- Sensation de froid avec marbrures du corps et des extrémités.

##### b) Signes cardiologiques

Augmentation de la fréquence cardiaque se traduisant cliniquement par une tachycardie.

- Une fièvre à 38,2° s'accompagnant d'un pouls à 100.
- Une fièvre à 40° s'accompagnant d'un pouls à 140.

Certaines pathologies défient cette règle par une dissociation pouls/température (ex : phlébite)

##### c) Signes respiratoires

- Augmentation de la fréquence respiratoire.
- Favorise la déperdition de chaleur par l'air expirée.

##### d) Signes digestifs

- Anorexie plus ou moins prononcée.
- Vomissement et nausées.

e) Signes urinaires

- Oligurie voire anurie.

f) Signes neuropsychiques

- L'asthénie voire une apathie.
- Un état d'agitation.
- Céphalées secondaires à l'état de vasoconstriction.
- Douleurs associées (musculaire).
- Sensation de « mal être » lors d'une maladie infectieuse est d'origine immunologique.

5. Les équivalents de fièvre [17]

- Le « flush », visage un peu rouge, érythémateux, coup de chaud
- La pâleur
- La sudation
- Les frissons : souvent associés à une bactériémie
- Les sensations anormales de froid ou de chaud

## IV- Caractéristiques de la fièvre

### A. Mode d'apparition de la fièvre [29] :

- brutal : ascension thermique en quelques minutes ou heures. Le moment d'apparition est facile à préciser (états septiques)
- progressif : ascension thermique en quelques jours (foyers profonds, maladies inflammatoires)
- insidieux : le début de la fièvre est imprécis, quelques jours, quelques semaines (tuberculose, endocardite, néoplasie)

### B. Intensité de la fièvre [30] :

- Le fébricule se définit par une élévation thermique entre 37.8 et 38.5 °C.
- La fièvre modérée correspond à une température entre 38.5 et 39 °C.
- La fièvre élevée se définit par une température entre 39 et 40°C.
- La fièvre très élevée correspond à une température supérieure à 40°C

### C. Durée de la fièvre [30] :

- La fièvre aiguë : évolue rapidement vers l'apyrexie en moins de 3 semaines.
- La fièvre prolongée : persiste au-delà de 3 semaines.
- La fièvre prolongée inexpliquée : dure plus de 21 jours sans explication clinique ni paraclinique.

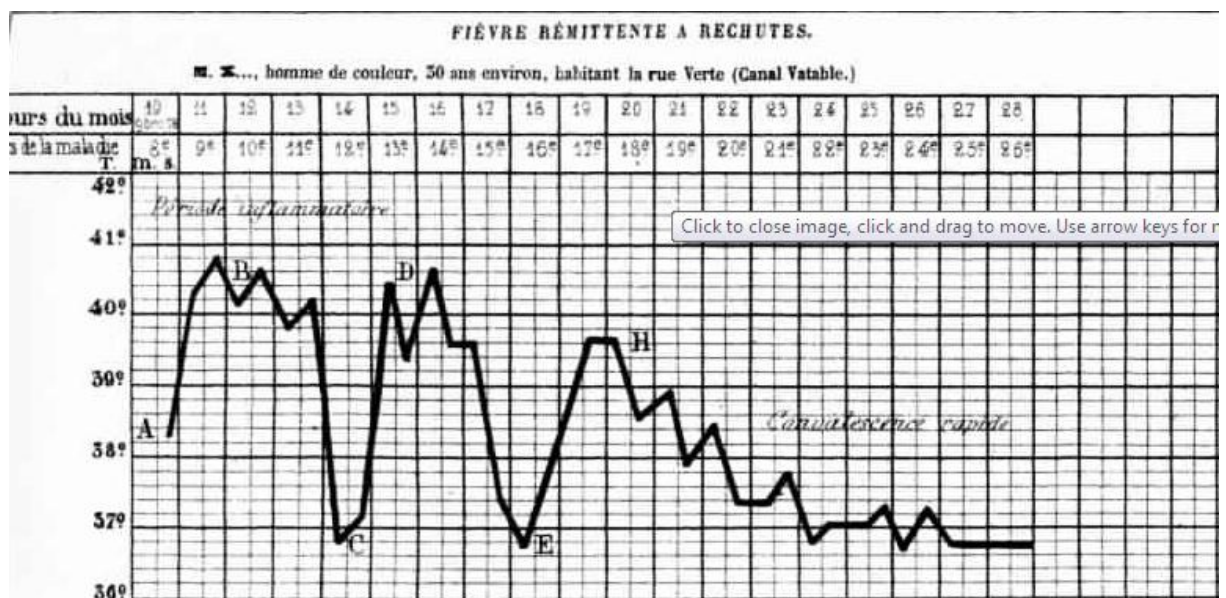
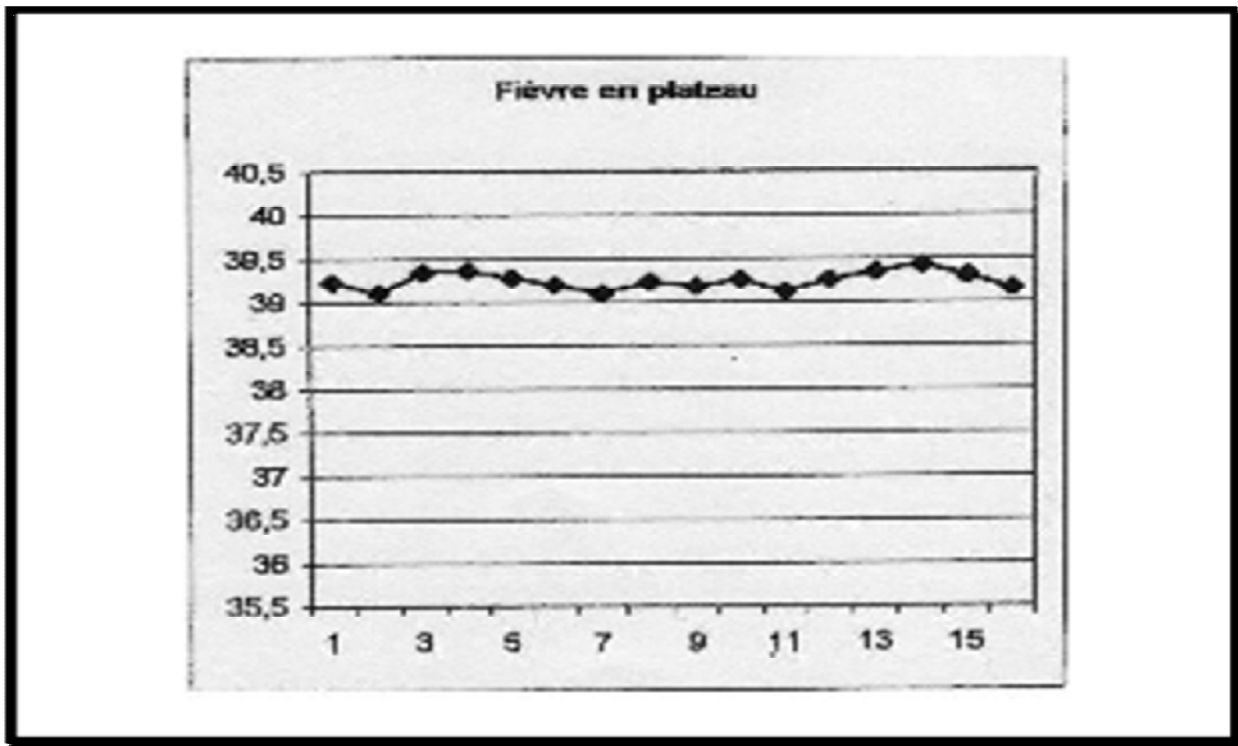
### D. Périodicité de la fièvre [17 ; 31] :

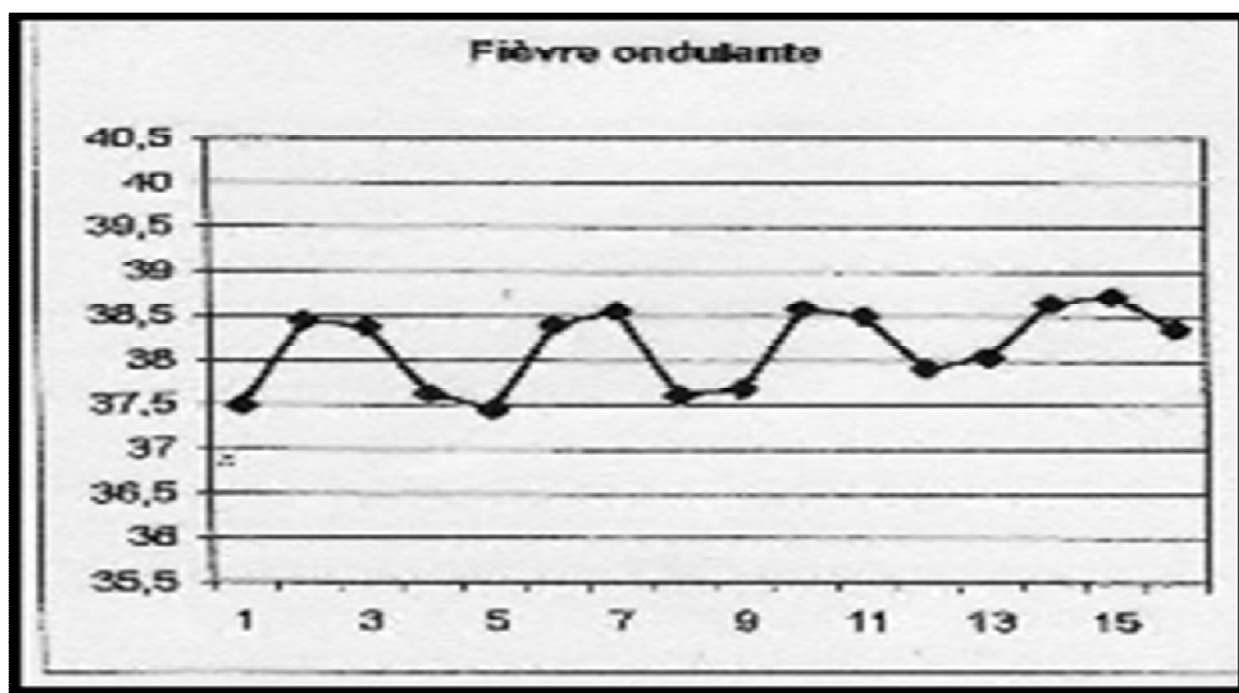
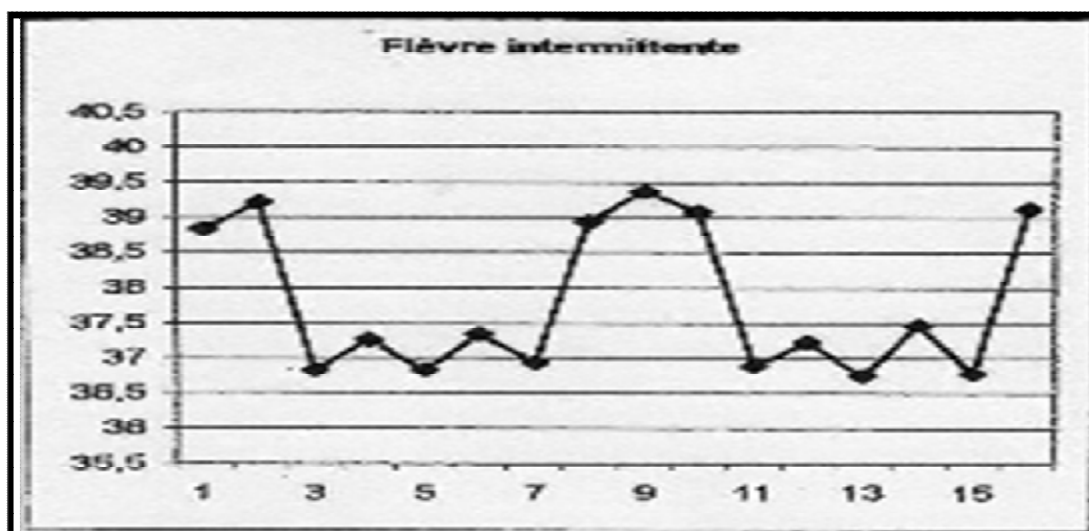
L'évolution de cette fièvre dans la journée :

- Permanente.
- Par accès.
- Variations dans le nycthémère : fièvre matinale ou à l'opposé fièvre vespérale.

### E. Evolution de la fièvre : courbe de température [17 ; 23 ; 31]

- continue ou en plateau : En permanence, on n'observe pas de période d'apyrexie. Stable avec une variation nycthémérale minime de la température n'excédant pas 1°C ; (salmonellose, tuberculose, virose, endocardite).
- rémittente quotidienne : variation nycthémérale très importante de la température, subnormale le matin, élevée et s'accompagnant fréquemment de sueurs profuses le soir ; (suppuration profonde, bactériémies, lymphomes).
- intermittente ou pseudo palustre : pics variables, avec température normale entre les accès (foyer biliaire, urinaire, 'canaulaire'). La chute thermique se produit toujours à un moment fixe de la journée.
- ondulante ou récurrente : les pics fébriles durent plusieurs jours (15 à 20 jours). La température s'élève progressivement sur plusieurs jours, reste en plateau pendant quelques jours, pour s'abaisser progressivement (chute thermique en lysis) ; Elle se voit au cours de la brucellose et la maladie de Hodgkin.
- Désarticulée ou hectique : fièvre irrégulière sans aucun rythme (aucun rapport nycthéméral, pics fébriles à 40°C et périodes d'apyrexie par exemple) s'accompagnant de grands frissons ; exemple : les états septiques.





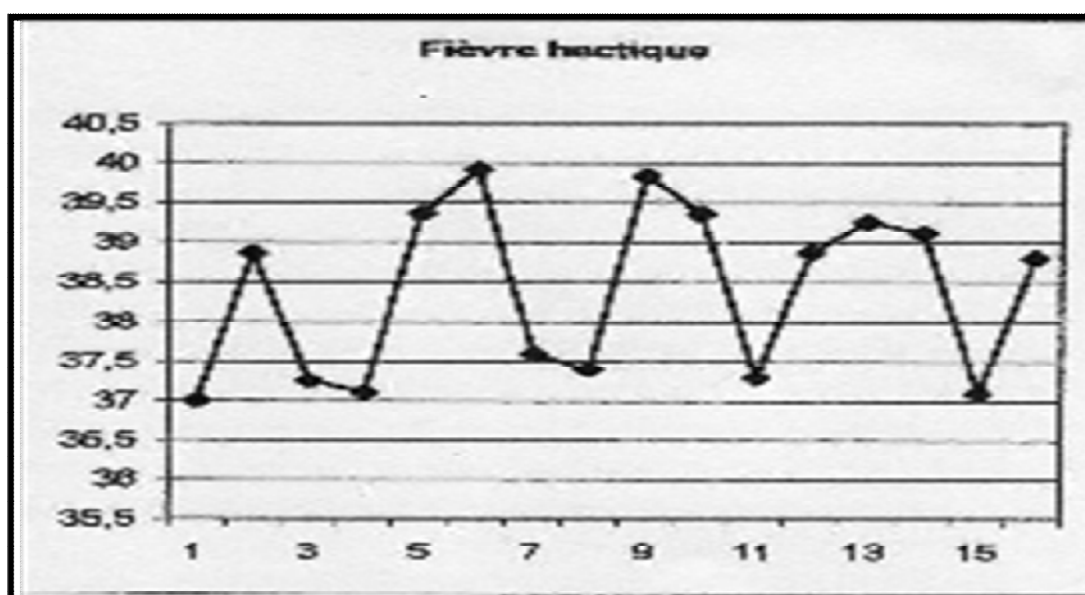


Fig.5, 6, 7, 8, 9 : résumant les différents modes d'évolution de la fièvre [32 ; 63]

# MATERIELS ET METHODES



Il s'agit d'une étude rétrospective regroupant 47 patients hospitalisés pour fièvre au long cours dans le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Cette étude s'étale sur une période de 8 ans allant de 2009 à 2016.

## I- Objectifs

Les objectifs de notre étude sont :

- Déterminer le spectre étiologique des fièvres prolongées inexpliquées (FPI) dans le service de médecine interne de l'HMMI de Meknès.
- Evaluer la pertinence des examens clinique et paracliniques dans cette recherche étiologique.

## II- Matériels et Méthodes

### 1. Les critères d'inclusion de cette étude sont :

Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant une fièvre persistante inexpliquée répondant aux critères suivants :

- Température supérieure à 38,3°C à au moins 2 occasions
- évoluant depuis 3 semaines ou plus
- de cause non déterminée après l'enquête clinique et paraclinique de routine pratiquée au cours de 3 jours d'hospitalisation ou menée à titre externe (3 consultations).

### 2. Les critères d'exclusion étaient les suivants :

Ont été exclus de notre étude :

- Les fièvres prolongées attribuées à des maladies documentées
- Les fièvres prolongées associées à des signes fonctionnels hautement spécifiques évoquant l'étiologie.

### 3. Le recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux des patients du service de Médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Les paramètres étudiés pour chaque patient sont rassemblés sur des fiches d'exploitation (voir l'annexe) et rapportés sur des fichiers EXCEL.

## Fiche d'exploitation

### Identification du patient :

-Nom et prénom :

-Age :

-Sexe : F ☐ M ☐

-Origine/Résidence :

-Profession :

-Mutualiste :

### Date d'hospitalisation :

Mode d'admission :      consultation ☐      Urgences ☐      Référé ☐

### Etude clinique :

#### 1/Antécédents :

-Mode de vie :    rural ☐      urbain ☐

-Médicaux :    Contage tuberculeux :

IST :

Voyage récent :

Vagabondage sexuel :

Troubles psychiatriques :

Autres :

-Toxiques :    Prise de médicament

Toxicomanie

Tabagisme

-Chirurgicaux :

-Gynéco-obstétricaux :

-ATCD familiaux :

#### 2/Histoire de la maladie :

Mode de début de la fièvre :    brutal ☐      progressif ☐      insidieux ☐

Périodicité de la fièvre      :    matinale ☐      vespérale ☐    permanente ☐

Evolution de la fièvre :    continue ☐    rémittente ☐    intermittente ☐    récurrente ☐    hectique ☐

Traitement empirique reçu :

Réponse au traitement antipyrétique :      Favorable ☐      Défavorable ☐

Signes associés à la fièvre :

Généraux	Sueurs <input type="checkbox"/> Amaigrissement <input type="checkbox"/> Frissons <input type="checkbox"/> Asthénie <input type="checkbox"/> Anorexie <input type="checkbox"/>
Neurologiques et ORL	Céphalées <input type="checkbox"/> Sd méningé <input type="checkbox"/> Signes de focalisation <input type="checkbox"/> tb des fonctions supérieurs <input type="checkbox"/> Otalgie <input type="checkbox"/> Ecoulement <input type="checkbox"/> Autres :
Cardio-respiratoires	: Toux <input type="checkbox"/> Hémoptysie <input type="checkbox"/> Expectoration <input type="checkbox"/> Douleur thoracique <input type="checkbox"/> Dyspnée <input type="checkbox"/> Autres :
Digestifs et urologiques	Douleur abdominale <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Hémorragie digestive <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Ictère <input type="checkbox"/> Brûlures mictionnelles <input type="checkbox"/> Dysurie <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> Autres :
Cutanés,ostéo-articulaires et musculaires Psychiatriques	: Prurit <input type="checkbox"/> Arthralgies <input type="checkbox"/> Myalgies <input type="checkbox"/> Autres :
Autres	

3/Température chiffrée à l'admission :4/Les données de l'examen clinique :

Généraux	T°:.....°C Pds:.....Kg Taille:.....cm FC:.....b/min FR:.....C/min TA :..... mmHg
Bucco-pharyngé	Etat dentaire : Muqueuse : Amygdales :
Occulaires	Rougeur Œdème AV
Neurologiques :	Conscience : Sd déficitaire : Paires crâniennes : Fonctions supérieurs :
Cardio-pulmonaires :	Rythme bruits cardiaques Bruits surajoutés Matité Tympanisme Râles
Digestifs	Distension Sensibilité HMG SMG Masse palpable
Ganglionnaires :	Adénopathies
Rénaux	Contact lombaire Douleur à l'ébranlement : BU :
Cutanés	Erythème purpura œdème vésicules/bulles/pustules Ulcération urticaire livedo rash alopecie masque lupique Folliculite pseudo-acnée nodules ss cutanés érythème noueux
Articulaires	Œdème Rougeur Douleur à la mobilisation
Veineux	Phlébite superficielle TVP
Artériels	Π des axes vasculaires Souffle vasculaire
Génitaux	Ulcérations Autres :
Touchers pelviens	

Etude paraclinique:è Première intention :

<u>Bilans biologiques</u>	<u>NFS</u>	GB= Lymph= GR= Hte=	PNN= Monocytes= Hb= Réticulocytes=	PNE= VGM= Plaquettes=	PNB= CCMH= Glycémie=
	<u>Ionogrammesanguin</u>	Urée= HCO3-=	Acide urique= Cl= Ca=	Créatinine= Mg=	Na= Ph= K=
	<u>B.hépatique</u>	ALAT= BT=	ASAT= BC=	PAL= BNC=	5GGT= TP=
	<u>B.lipidique</u>	CT=	TG=	LDL=	HDL=
	<u>B.inflammatoire</u>	VS= EPP: Alb= gamma= Fersérique=	CRP= alpha1= Ferritinémie=	fibrinogène= alpha2=	haptoglobine= beta1= beta2=
	<u>B.infectieux</u>	Sérologies : CMV EBV VIH HVB HVC TPHA-VDRL Autres : Hémocultures : GE/FS : ECBU : PL : Bilanphytisio : BK IDR INF gamma Prélèvements PA :			
	<u>B.immunologique</u>	FR=	AAN=	C3=	C4=
	<u>B.hormonal</u>	TSH=	T3=	T4=	cortisol=
	<u>Marquerstumoraux</u>	CA19-9=	ACE=	AFP=	PSA=
	<u>Autres</u>	LDH=	CK=	amylase=	lipase=
<u>Bilans radiologiques</u>	Radio.thorax F+P :  Radiographie des sinus :  Panoramique dentaire :  Echographie cardiaque transthoracique :  Echographie abdomino-pelvienne et rénale :  TDM TAP :  IRM :  Biopsie de l'artère temporale (>50ans) :				
Examen ophtalmologique/ORL/ Gynécologique					

⇨ Deuxième intention :

- Endoscopie bronchique :
- Endoscopies digestives avec biopsies systématiques duodénales et iléales :
- Echographie cardiaque transoesophagienne :
- Biopsie ostéomédullaire +/-myéloculture :
- Ponction biopsie hépatique +/- culture :
- Autres (en fonction du terrain) :

⇨ Troisième intention :

- Scintigraphies :
- TEP :
- Autres (en fonction du terrain) :

Etape diagnostique :

1. Diagnostic retenu :
2. Délai diagnostique :
3. Durée d'hospitalisation :
4. Arguments diagnostiques :
  - Cliniques :
  - Paracliniques :

Modalités thérapeutiques :

Evolution :

# RESULTATS

## I-Aspects épidémiologiques :

### A- Nombre de patients :

Nous avons retenu dans notre étude 47 cas de FPI hospitalisés dans le service de Médecine interne de l'HMMI de Meknès sur une période de 8 ans allant de Janvier 2009 à Décembre 2016. Les dossiers incomplets non pas été inclus dans notre étude.

### B- Age :

L'âge moyen de nos patients était de 41,04 ans  $\pm$  17ans avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans.

Tableau 2 : Les tranches d'âge des patients de notre série

Age	<40 ans	40-60 ans	>60 ans
Nombre des cas (n=47)	20	22	5
Pourcentage	42%	47%	11%

### C- Sexe :

Parmi les cas de notre série 25 étaient des hommes et 22 des femmes, soit un sexe ratio (Hommes/Femmes) de 1.12.

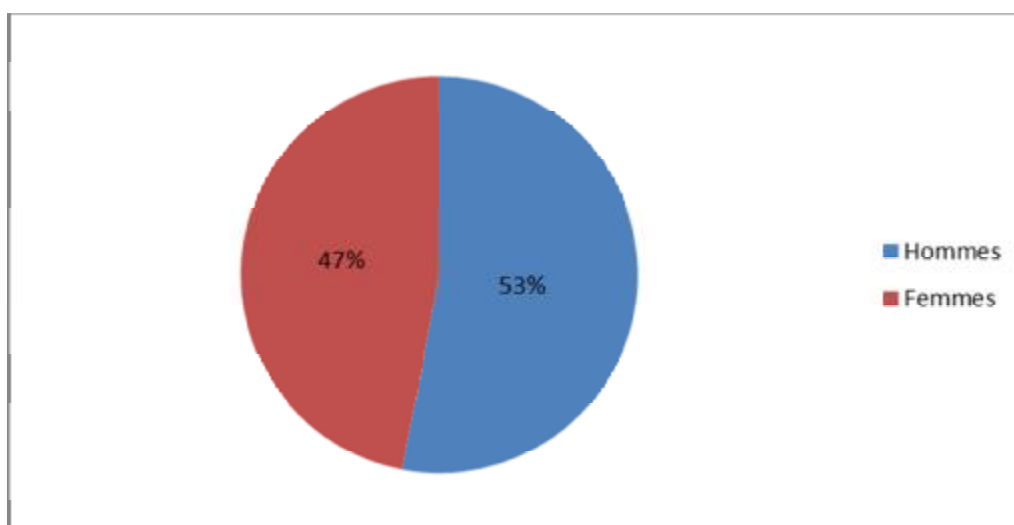


Figure 10 : résumant la répartition des patients selon le sexe.



#### D- Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge :

La catégorie la plus représentée était celles des patients âgés de 40 à 60 ans avec une légère prédominance masculine (12 hommes pour 10 femmes).

La prédominance masculine était également présente dans la catégorie des patients âgés de plus de 60 ans (3 hommes pour 2 femmes).

Tandis que dans la catégorie des patients âgés de moins de 40 ans, le sexe ratio était de 1.

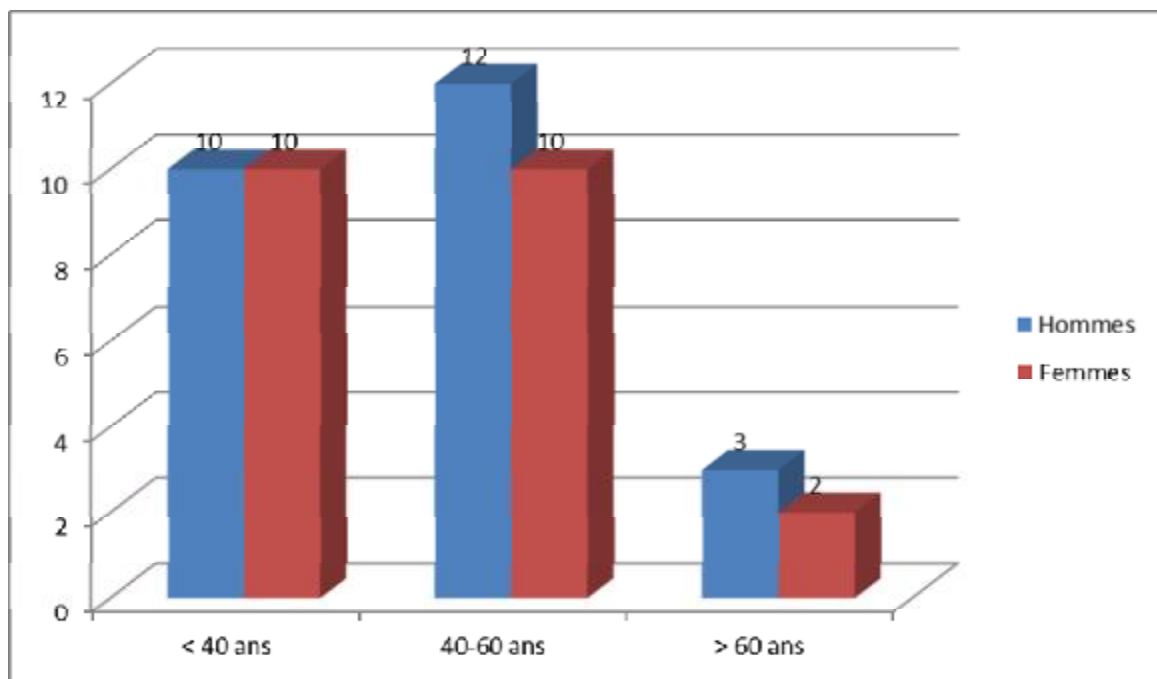


Figure 11 : montrant la répartition des patients de la série en fonction de l'âge et du sexe.

#### E- Délai de consultation :

Est défini comme étant la durée moyenne depuis l'apparition de la fièvre à la consultation. Le délai de consultation moyen dans notre étude était 48 jours.

## F- Délai diagnostic :

Le délai diagnostic, correspondant à la durée du début de la fièvre à la confirmation diagnostique variait considérablement dans notre série. 24 patients avaient nécessité une durée de 1 à 2 mois. Ce délai était de 2 à 4 mois chez 20 patients soit 43% et dépassait les 4 mois chez 3 patients soit 6%.

Tableau 3 : le délai de diagnostic des patients

Délai diagnostic en mois	1-2	2-4	> 4
Nombre de cas (n=47)	24	20	3
Pourcentage	51%	43%	6%

## II- Admission

22 patients (47%) étaient hospitalisés en médecine interne par le biais de la consultation, 14 (30%) via les urgences, et 11 (23%) étaient transférés d'autres services (rhumatologie, traumatologie, néphrologie....)

Tableau4 : la distribution des patients selon le mode d'admission

Mode d'admission	consultation	urgences	Transférés
Nombre des cas	22	14	11
Pourcentage	47%	30%	23%

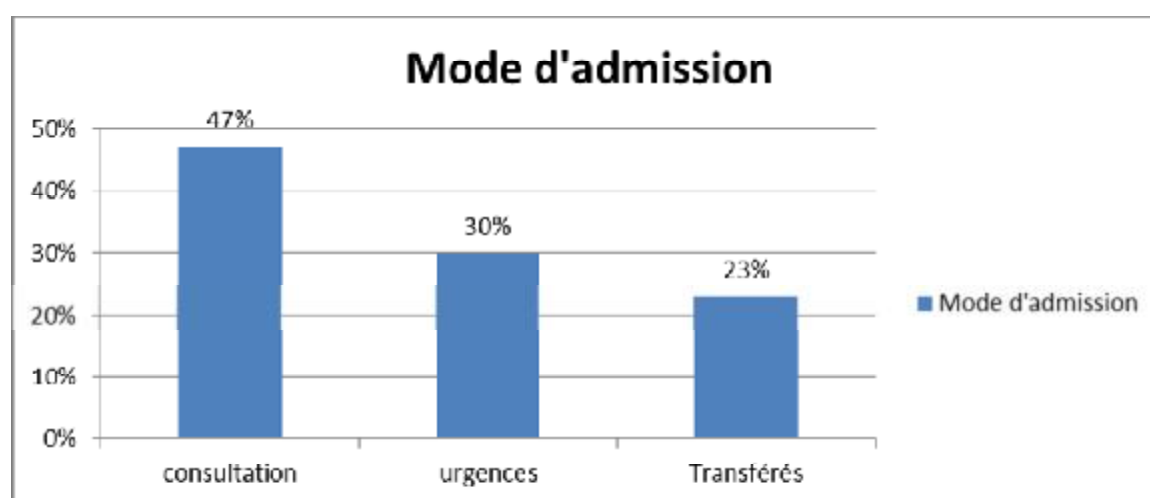


Figure 12 : les différents modes d'admission

### III- Etude clinique

#### A- Antécédents

31 patients présentaient des ATCD médicaux, chirurgicaux et toxiques. Le tableau 5 résume les principaux ATCD dans notre étude.

Tableau 5 : la répartition des ATCD par ordre de fréquence dans notre série

ATCD	Nombre de cas	Pourcentage
Prise de médicaments	30	64%
Contage tuberculeux	22	47%
Toxique	16	34%
HTA/Diabète	15	32%
Chirurgie	12	25%
IST et vagabondage sexuel	10	21%
Infection à répétition	6	13%
Voyage	1	2%
Sd drépanocytaire majeur	1	2%

#### B- Mode de début de la fièvre

Le mode de début était qualifié de :

- brutal dans 10 cas (21%).
- progressif dans 18 cas (38%).
- et insidieux dans 19 cas (41%).

Tableau 6 : résumant la répartition des patients selon le mode de début de la fièvre

Mode de début	Brutal	progressif	Insidieux
Nb des cas	10	18	19
Pourcentage	21%	38%	41%

### C- Traitement reçu et réponse au traitement

30 patients soit (66%) avaient reçu, avant leurs admissions, un traitement symptomatique empirique à base d'antipyrétique et/ou d'antibiothérapie prescrits par leurs médecins traitants. 10 avaient présenté momentanément une réponse favorable.

Tableau 7 : la réponse des sujets au traitement symptomatique si reçu

Traitement reçu	Oui		Non
	Evolution favorable	Défavorable	
Nb des cas	10	20	17
Pourcentage	22%	42%	36%

### D- Signes fonctionnels associés à la fièvre

Les manifestations générales ont été constatées chez 38 patients soit 81% :

- l'altération de l'état général dans 37 cas soit 97%, suivie par
- les sueurs chez 20 cas soit 53%, enfin
- les frissons chez 15 cas soit 39%.

Les manifestations digestives étaient présentes chez 16 patients soit 34% : représentées essentiellement par

- la douleur abdominale chez 9 patients soit 56% et
- les troubles de transit chez 7 patients soit 44% des signes digestifs.

Les signes neurologiques et ORL étaient présents au même titre que les signes digestifs soit 34%, incluant :

- céphalées (9 cas),
- syndrome confusionnel (1 cas), déficit moteur (1 cas), vertige (1 cas), dysphonie (1 cas), rhinorrhée (1 cas), douleur cervicale (1 cas).

Les signes cardio-pulmonaires étaient présents chez 14 cas soit 30% répartis comme suit :

- toux (6 cas),
- dyspnée (4 cas),
- douleur thoracique (3 cas) et
- hémoptysie (1 cas).

Les signes ostéo-articulaire et musculaire étaient présents chez 11 cas soit 23%

- arthralgies/myalgies (10 cas),
- dorsalgies/lombalgies (1 cas) et
- les signes urinaires chez 4 patients soit 8%.

Tableau 8 : les principales manifestations associées à la fièvre

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Signes généraux	38	81%
Signes neurologiques et ORL	16	34%
Signes cardio-pulmonaires	14	30%
Signes digestifs	16	34%
Signes urinaires	4	8%
Signes ostéo-articulaires et musculaires	11	23%

## E- Examen physique

### 1- Température à l'admission

23 cas (49%) avaient présenté une fièvre modérée (38.5 – 39), 11 cas (23%) une fièvre élevée (39 – 40). 13 cas (28%) étaient placés aux extrêmes :

- 6 cas (13%) de fébricule.
- 7 cas (15%) de fièvre très élevée.

Tableau 9 : la répartition des patients en fonction du degré de la température de l'admission

<u>Température d'admission</u>	37.8 - 38.5	38.5 - 39	39 - 40	>40
Nombre de cas	6	23	11	7
Pourcentage	13%	49%	23%	15%

## 2- Caractéristiques de la fièvre

### a) Périodicité :

Dans notre étude il y avait seulement 2 cas de fièvre matinale. La presque totalité des cas étaient subdivisés en fièvre vespérale et fièvre permanente, avec respectivement 23 cas soit 49% et 22 cas soit 47%.

Tableau 10 : résumant la périodicité de la fièvre chez les patients de notre série

Périodicité	Matinale	Vespérale	Permanente
Nb des cas	2	23	22
Pourcentage	4%	49%	47%

### b) Evolution

L'évolution dans le temps de la fièvre était par ordre de fréquence : Intermittente dans 21 cas, récurrente dans 13 cas, en plateau dans 9 cas, rémittente dans 3 cas et enfin hectique 1 cas.

Tableau 11 : les modalités d'évolution dans le temps de la fièvre

Evolution	Continue	Rémittente	intermittente	Récurrente	Hectique
Nb des cas	9	3	21	13	1
Pourcentage	19%	6%	45%	28%	2%

### 3- Signes physiques

10 patients avaient un examen physique strictement normal à l'admission.

16 patients avaient développé au cours d'évolution un syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies périphériques, masse palpable).

L'atteinte cutanée et rhumatologique sont représentées par : un purpura (2 cas), une éruption maculo-papuleuse (7 cas), une arthrite (4 cas), une douleur des sacro-iliaques (1 cas), et une douleur à la mobilisation articulaire (1 cas).

Les signes neurologiques et ORL comprenaient : un syndrome myopathique (1 cas), une paraparésie (1 cas), une obnubilation (1 cas), une paralysie faciale périphérique (1 cas), une rhinorrhée (1 cas), une sensibilité cervicale (1 cas), un goitre (1 cas) et une aphtose buccale (2 cas).

Un souffle cardiaque a été noté chez 1 patient et un syndrome anémique chez 6 cas.

Tableau 12 : résultats de l'examen physique des patients

Examen physique	Nombre de cas	Pourcentage
Examen strictement normal	10	21%
Sd tumoral	16	34%
Signes digestifs	7	15%
Atteinte neurologique	3	6%
Atteinte ORL	6	13%
Atteinte rhumatologique	6	13%
Eruption cutanée	9	19%
Souffle cardiaque	1	2%
Sd anémique	6	13%

## IV- Etude paraclinique

### ↳ Examens de première intention

#### A- Bilans biologiques

##### A.1) NFS

##### a) taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients était de 9.03 g/dl avec des extrêmes allant de 7 à 15 g/ dl. L'anémie avec un taux d'hémoglobine < 12 g/dl a été observée dans 78 % des cas.

Tableau 13 : la répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Taux d'Hb	Hb < 12	Hb > 12
Nb des cas = 47	37 --	10
Pourcentage	78%	22%

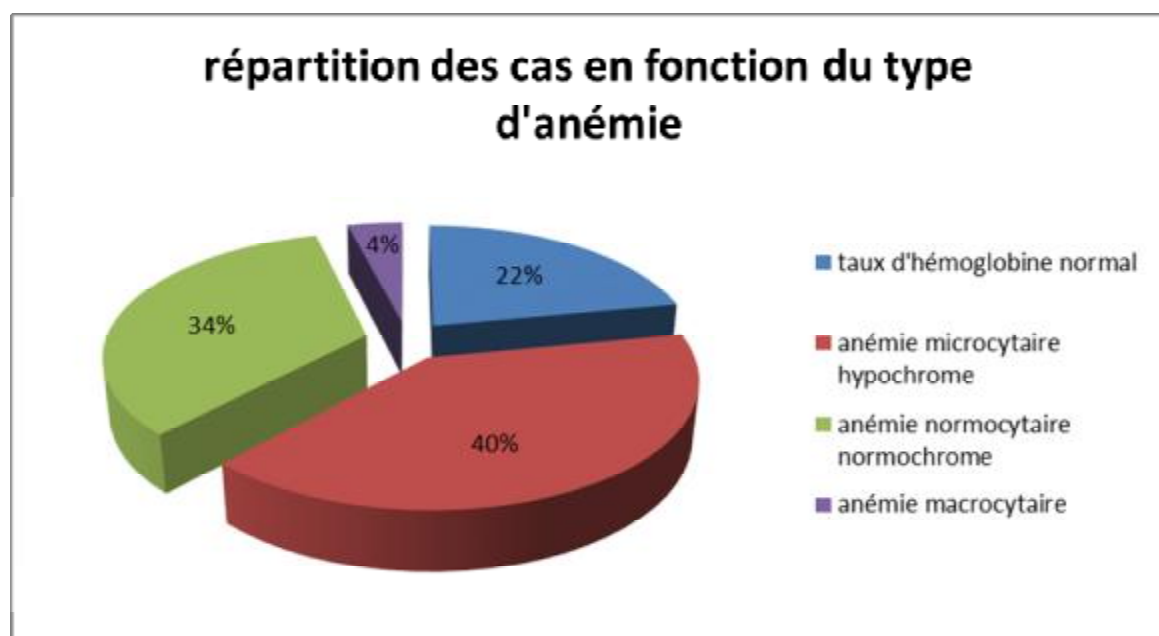


Figure 13 : les types d'anémie chez les patients de notre série



## b) taux de leucocytes

Tableau 14 : la répartition des cas en fonction du taux de leucocytes

Taux des GB	<4.000	4-10 .000	>10.000
Nb des cas =47	6	25	16
Pourcentage	13%	53%	34%

## c) taux de plaquettes

Tableau 15 : la répartition des cas en fonction du taux de plaquettes

Taux des	<150.000	150-400.000	>450.000
Nb des cas	15	30	2
Pourcentage	32%	64%	4%

A.2) CRP

Réalisée chez tous les patients, la CRP était très élevée supérieure à 100 mg/l chez 26 patients soit 55%.

Tableau 16 : les chiffres de CRP des patients

Tranches de CRP en (mg/l)	6-19	20-59	60-99	>100
Nombre de cas (n=47)	6	6	9	26
Pourcentage	13%	13%	19%	55%

A .3) ECBU

Etait réalisé chez 28 cas, revenu positif dans 2 cas (4%). On a noté des anomalies du sédiment urinaire chez 7 patients.

A.4) Hémoculture

L'hémoculture a été réalisée chez 44 patients. Elle était positive dans 1 cas.

#### A.5) Intradermoréaction à la tuberculine

A été réalisée chez 38 patients revenue positive dans 21 cas.

#### A.6) Recherche de BK dans les crachats

Etait effectuée chez 19 patients. Elle était positive dans un cas.

#### A.7) Dosage de l'interféron gamma

A été réalisé chez 3 patients. Il était positif dans 1 cas.

#### A.8) Sérologies

Tous nos patients avaient bénéficié d'un bilan sérologique de base (VHB, VHC, VIH) et d'autres sérologies en fonction du contexte (EBV, CMV, chlamydiae trochomatis, Widal et Felix).

Tableau 17 : résultats des sérologies

Sérologies+	<u>VIH</u>	<u>Widal et Felix</u>	<u>EBV</u>	<u>ASLO</u>
Nombre de cas	4	3	2	2

#### A.9) Bilan immunologique

Le bilan immunologique de base (AAN, AC anti DNA, C3 et C4) a été réalisé chez 18 patients et autres en fonction du contexte clinique montrant :

- 4 cas avaient : AAN+, AC anti DNA+ et hypocomplémentémie
- 1 cas avait : AC anti TG+

## B- Bilan radiologique

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan dit de première intention :

### B-1) La radiologie conventionnelle

La radiographie thoracique était réalisée chez tous nos patients. Elle avait objectivé des anomalies dans seulement 12% des cas. L'atteinte pleurale sous-entend l'épanchement pleural discret retrouvé dans 4 cas. L'atteinte parenchymateuse se résumait en un infiltrat micronodulaire basal droit dans un cas, et des opacités micronodulaires diffuses dans l'autre cas.

La radiographie des sinus et le panoramique dentaire n'ont pas montré d'anomalies.

Tableau 18 : l'apport de la radiographie thoracique

Radiographie thoracique	Normale	Atteinte parenchymateuse	Atteinte pleurale
Nombre de cas	39	2	4
Pourcentage	88%	4%	8%

### B-2) L'échographie

- L'ETT a été réalisé chez 35 patients et avait objectivé des anomalies chez 4 patients : un épanchement péricardique minime objectivé dans 4 cas. L'ETT n'avait rien objectivé dans le cas d'endocardite infectieuse.
- L'échographie abdomino-pelvienne était réalisée chez 42 patients. Elle était anormale chez 12 montrant : un syndrome tumoral dans 10 cas, et un épanchement péritonéal de faible abondance chez 2 patients
- L'échographie cervicale : montrant un goitre hypoéchogène avec des microadénopathies.

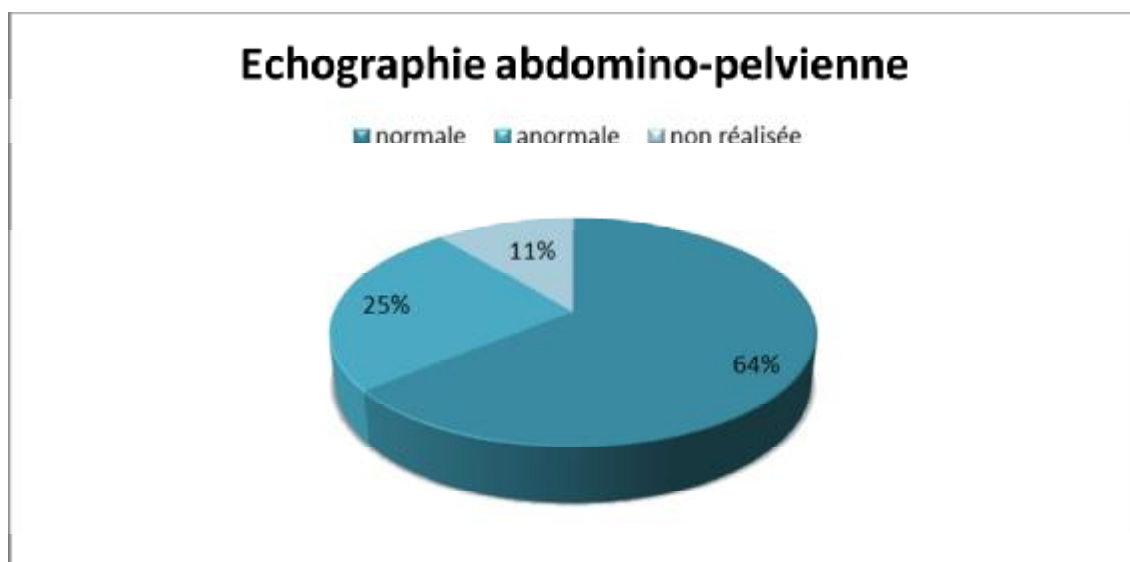


Figure 14 : l'apport de l'échographie abdomino-pelvienne

### B-3) La tomodensitométrie

\*La TDM TAP a été réalisée chez 37 de nos patients. Elle était anormale chez 16 (34% des patients).

Les anomalies objectivées étaient par ordre de fréquence :

- Un syndrome tumoral dans 15 cas (64% des anomalies)
- Un EPT séreux dans 4 cas (16% des anomalies) : pleural dans 2 cas, péritonéal dans un cas, et péritonéo-péricardique dans un cas.
- Une masse/collection dans 2 cas (4% des anomalies) : une masse de la FID dans un cas du et une collection abcédée rétropéritonéale dans l'autre cas.
- Une aortite dans un cas et des nodules pulmonaire dans un cas: 2% chacun.

Le syndrome tumoral objectivé était :

- Médiastinal dans 3 cas.
- Abdominal dans 8 cas.
- Médiastinal et abdominal dans 4 cas.

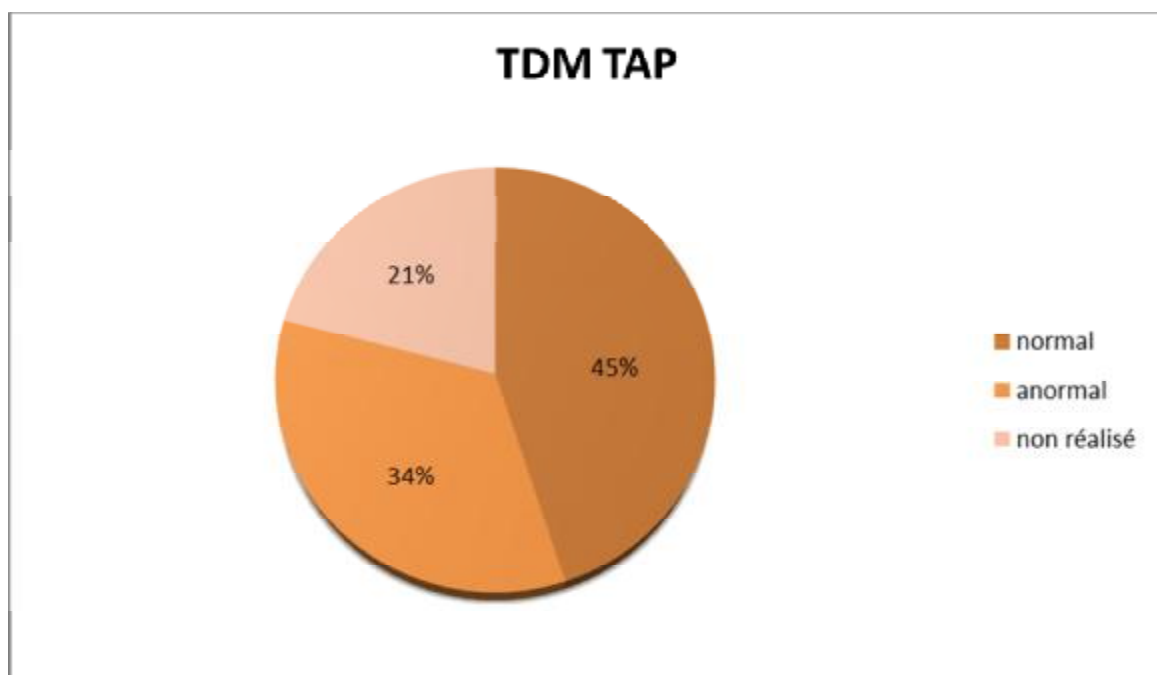


Figure 15 : intérêt de la TDM TAP

**Tableau 19 : les anomalies objectivées à la TDM TAP**

Anomalies objectivées	Syndrome tumoral	EPT séreux	Masse/ collection	HTP	aortite	Nodules pulmonaires
Nombre de cas	15	4	2	1	1	1
pourcentage	44%	12%	6%	3%	3%	3%

\*La TDM dorsolombaire avait objectivé les signes classiques en faveur d'une spondylodiscite dans deux avec présence d'un abcès vertébral multiétagé dans l'un des deux.

\*La TDM cérébrale avait objectivé la présence de tuberculome cérébral dans un cas.

\*La TDM des sinus avait montré un épaissement sinusien avec présence d'une opacité comblant les sinus dans un cas.

## Examen de deuxième intention

### A- Bilan endoscopique

L'endoscopie digestive a été réalisée chez 6 patients. Elle était pathologique chez 2 patients montrant des anomalies à type de : antrite congestive dans un cas et anite hémorroïdaire dans l'autre cas.

L'endoscopie bronchique a été réalisée chez 1 patient revenant normale.

L'échographie cardiaque transoesophagienne a été réalisée chez 1 patient et avait été pathologique montrant des végétations de la valve mitrale plus une insuffisance mitrale minime.

## B- Bilan histologique et anatomopathologique

Le myélogramme a été réalisé chez 5 patients. Il avait montré des anomalies chez 4 patients, à type de :

- Infiltration blastique massive (>20%) avec diminution des lignées cellulaires érythroblastique et granuleuse, absence de mégacaryocytes dans 2 cas.
- Mégaloblastose franche avec présence de mégacaryocytes multilobés dans un cas.
- Présence de corps de leishmanies dans un cas.

La BOM a été réalisée chez 8 patients soit 17%, revenant normale dans 6 cas (13%), anormale dans 2 cas (4%) :

- Infiltration de la MO par une réaction inflammatoire histiocyttaire épithélioïde avec présence de BAAR dans un cas.
- Infiltration de la MO par des cellules de Reed Sternberg dans un cas.
- La biopsie ganglionnaire a été réalisée chez 10 cas objectivant des anomalies chez 9 cas sous forme :
  - Prolifération caséo-folliculaire avec nécrose caséuse dans 6 cas.
  - Adénite réactionnelle dans un cas.
  - Prolifération lymphoïde dans 2 cas.

La PBH a été réalisée chez 6 patients montrant un granulome épithélioïde géant cellulaire dans 2 cas.

## ⇨ Examens de troisième intention

On n'a pas eu recours aux examens de troisième intention (scintigraphie et PET scanner).

## V- Etiologies

Au terme de l'enquête étiologique, les causes de FPI retrouvées dans notre série sont :

- les causes infectieuses dans 27 cas soit 57%,
- les maladies inflammatoires dans 13 cas soit 28%,
- les néoplasies dans 6 cas soit 13%.
- un cas de cause indéterminée soit 2%.

Les étiologies étaient classées, dans notre série, par ordre de fréquence en :

- Tuberculose extra-pulmonaire dans 15 des cas (32%).
- Lymphomes malins dans 4 cas, Lupus érythémateux disséminé dans 4 cas et maladie de Still dans 4 cas (8.5% chacun).
- salmonellose dans 3 cas (6.5%).
- Leucémie aigüe dans 2 cas, rickettsiose dans 2 cas (4.25% chacun).
- Autres dans 12 cas soit 26% (leishmaniose, endocardite infectieuse, leptospirose, foyer ORL, spondylodiscite, infection urinaire, behçet, lofgren, takayashu, adénite réactionnelle, thyroïdite, plastron appendiculaire) (1 cas chacun).



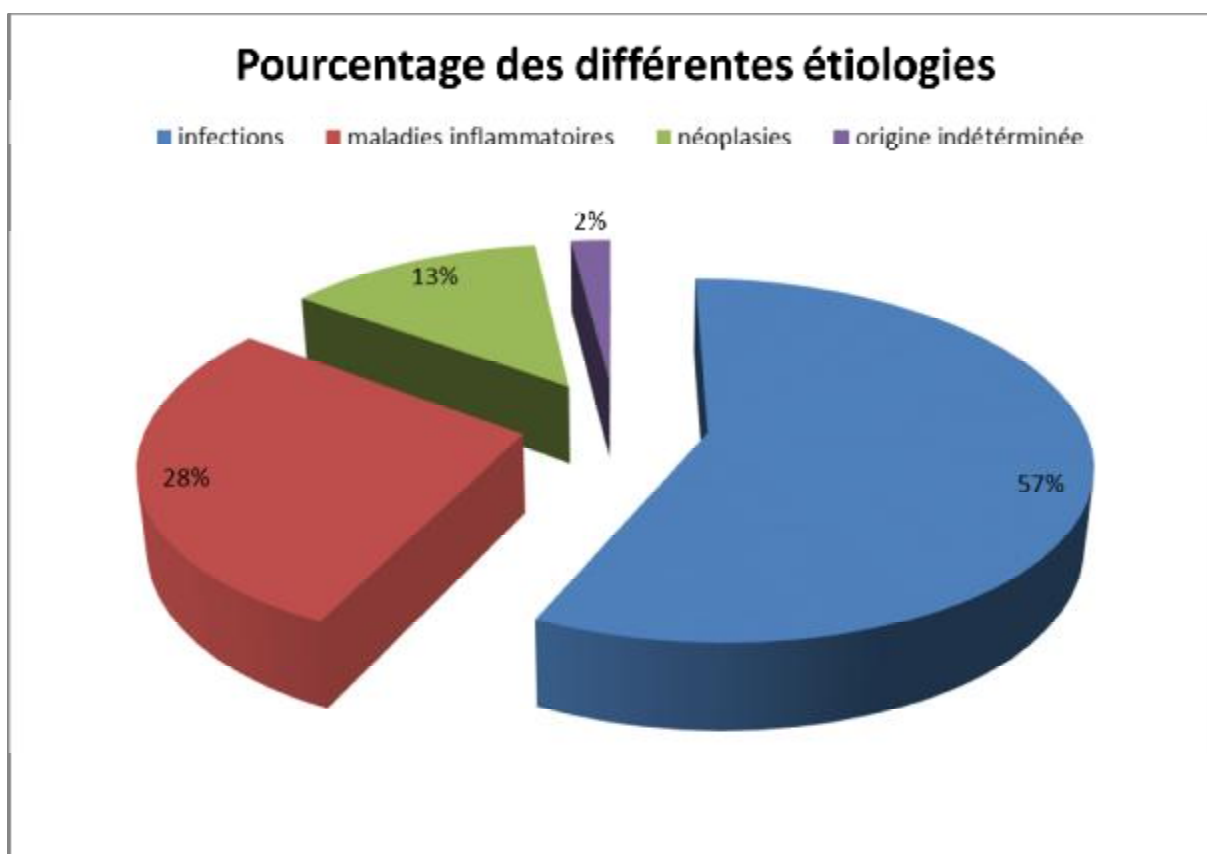


Figure 16 : représentation des étiologies des FPI en catégories

Tableau 20 : Répartition des étiologies infectieuses

Etiologies infectieuses	27 cas
Bactérienne	26 cas
Tuberculose extra-pulmonaire	15 cas
Ganglionnaire	8
Médullaire	2
Digestive	2
Cérébrale	1
Vertébrale	1
Miliaire	1
Salmonellose	3 cas
Rickettsiose	2 cas
Infection urinaire	1 cas
Leptospirose	1 cas
Endocardite infectieuse	1 cas
Spondylodiscite à CF	1 cas
Foyer ORL	1 cas
Plastron appendiculaire	1 cas
Virale	0
Parasitaire	1 cas
leishmaniose	

Tableau 21 : Répartition des étiologies inflammatoires et maladies de système

Étiologie	13 cas
Maladie de Still	4
Lupus érythémateux disséminé	4
Maladie de Behçet	1
Syndrome de Lofgren	1
Takayashu	1
Adénite réactionnelle	1
Thyroïdite auto-immune	1

Tableau 22 : Répartition des étiologies néoplasiques

Étiologies	6 cas
Lymphomes malins	4
Leucémie aigue	2

Chaque étiologie sera représentée par un tableau ou sera détaillé la fréquence, l'âge moyen, les signes fonctionnels et physiques, les données des examens complémentaires, le traitement et l'évolution.

**Tableau 23 : caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des maladies infectieuses.**

Causes infectieuses								
Etiologie	Fréquence	Age moyen	ATCD et Signes fonctionnels accompagnant la FLC	Signes physiques	Bilan permettant le diagnostic			Evolution sous traitement
					Biologie	Radiologie	Histologie/ Anatomopathologie	
<b>Tuberculose extra-pulmonaire</b>	15 cas (32%) 12H 3F	42 ans	-ATCD de contage et de TBK pulmonaire -AEG, frissons, sueurs (10 cas) -toux et dyspnée (1 cas) -lombalgies (1 cas) -céphalées (1 cas) -douleur abdominale et trouble de transit (2 cas)	-polyADP (5 cas) -sensibilité abdominale (1 cas) -raideur du rachis lombaire (1 cas)	-Pancytopénie (1 cas) Bicytopenie (4 cas) Anémie (5 cas) Thrombopénie (1 cas) Hyperleucocytose (2 cas) Lymphopénie (4 cas) -Sd inflammatoire (14 cas) -IDR+ (14 cas) INF (1 cas) -Sérologie VIH+ (4 cas)	-Rxthx : atteinte parenchymateuse (1 cas), atteinte pleurale (1 cas) -Echo : Sd tumoral (3 cas), EPT séreux (2 cas) -TAP : Sd tumoral (4 cas), EPT séreux (2 cas), collection (1 cas) -TDM/IRM cérébrale (1 cas) -TDM dorso-lombaire (1 cas)	-Biopsie ganglionnaire (6 cas) -BOM (1 cas) -PBH (1 cas)	-bonne sous antibacillaire (13 cas) -décès (2 cas)
<b>Rickettsiose</b>	2 cas (4.25%) 2H	47 ans	-Signes généraux (2 cas) -Polyarthralgies/ myalgies (2 cas)	-éruption cutanée (2 cas) -polyADP (1 cas)	-pancytopenie (1 cas), bicytopenie (1 cas) -Sd inflammatoire (2 cas)	-rxthx et échographie abdominale/TAP : normales (2 cas) -ETT : fine lame d'EPT péricardique (1 cas)	-----	Bonne sous cyclines
<b>Endocardite infectieuse</b>	1 cas (2%) H	51 ans	-tabagisme chronique -AEG -toux, dyspnée	-souffle systolique au foyer mitral	-anémie, -Sd inflammatoire -HC positive	-rxthx et échographie abdominale normale -TAP : EPT séreux -ETT/ETO : végétations	-----	Bonne sous ATB parentérale
<b>Infection urinaire récidivante</b>	1 cas (2%) F	22 ans	-ATCD d'infection à répétition -brûlures mictionnelles, dysurie	Examen normal	-Sd inflammatoire -ECBU : E.coli	-rxthx et echo abdominale normales	-----	Bonne sous quinolones
<b>leishmaniose</b>	1 cas (2%) H	45ans	-ATCD de tabagisme chronique -AEG	-examen normal	-pancytopenie et lymphopénie -Sd inflammatoire	-normale	-myélogramme : corps de leishmanies	Bonne sous traitement antiparasitaire
<b>salmonellose</b>	3 cas (6.25%) 2F 1H	33 ans	-ATCD d'HTA et DT (1 cas) -frissons (2 cas) -troubles de transit (3 cas), douleur abdominale (2 cas)	-normal (2 cas) -HMG (1 cas)	-bicytopenie (1 cas), anémie (1 cas), -Sd inflammatoire (3 cas)	-rxthx normale (3 cas) -echo : Sd tumoral (1 cas)	-----	Bonne sous ATB

<b>Leptospirose sd de Weil</b>	1 cas (2%) H	35 ans	-ATCD de DT -AEG, céphalées, dyspnée -ECG : signes de myocardite	-SMG, ictère, purpura	-bicytopenie, lymphopénie, polynucléose -sd inflammatoire -cytolyse et cholestase -HU et LU aseptique -troponine élevée	-rxthx normale -Echo, TAP : sdtumoral	-----	Favorable sous ATB
<b>Foyer ORL</b>	1 cas (2%) F	60 ans	-ATCD de DT et infections à répétition -AEG, céphalées, rhinorrhée	Rhinoscopie : écoulement de pus	-hyperleucocytose, anémie -sd inflammatoire	-rxthx normale -TDM sinusien	-----	Bonne sous ATB
<b>spondylodisci temultifocale</b>	1 cas (2) F	18 ans	-ATCD de sd drépanocytaire majeur -frissons, sueurs -douleur thx, dyspnée -arthralgies/ myalgies	-SMG -ictère -douleur à la mobilisation articulaire	-hyperleucocytose, anémie -sd inflammatoire -cytolyse et cholestase -HC stérile	-rx thx, ETT, echo, TAP normales -TDM vertebrale: abcès vertebralmultiétagé	-liquide de drainage de l'abcès	-traitement : ATB et drainage de l'abcès -évolution : favorable
<b>Plastron appendiculaire</b>	1 cas (2%) H	43 ans	-frissons -douleur abdominale , troubles de transit	-empatement de la FID	-hyperleucocytose, anémie -sd inflammatoire -cholestase hépatique	-rxthx, echo, ETT normales -TAP : masse FID	-----	-référé en chirurgie -évolution favorable

**Tableau 24 : caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des maladies inflammatoire et de système.**

Causes inflammatoires								
Etiologie	Fréquence	Age	ATCD et Signes fonctionnels accompagnant la FLC	Signes physiques	Biologie	Radiologie	Histologie/ Anatomopathologie	Evolution sous traitement
<b>Maladie de Still</b>	4 cas (8.5%) 3F 1H	39 ans	-AEG (4 cas) -arthralgies/ myalgies (4 cas) -douleur abdominale (1 cas)	-eruption cutanée (3 cas) -polyarthrite (1 cas) -polyADP cervicales (1 cas)	-hyperleucocytose (4 cas), thrombopénie (2 cas) -sd inflammatoire (4 cas) -hyperferritinémiemodérée (4 cas) -cytolyse hépatique (2 cas) -bilan infectieux et immunologique négatif (4 cas)	-rxthx normale (3 cas) , pleurésie (1 cas) -echo : SMG (1 cas), -TAP : sd tumoral (3 cas), -ETT : EPT péricardique (1 cas)	-----	-traitement 1: corticoides (2 cas), corticoides+AINS (1 cas), corticoides+ immunosuppresseurs (1 cas) -evolution : favorable (3 cas), défavorable (1 cas) -traitement 2 : Actemra (1 cas)
<b>LED (LED+ Biermer) neurolupus</b>	4 cas (8.5%) 4F	37 ans	-AEG (4 cas) -toux, dyspnée (1 cas) -arthralgies/ myalgies (1 cas) -lourdeur MI (1 cas) -sd confusionnel (1 cas)	-polyarthrite (1 cas) -paraparésie (1 cas) -obnubilation (1 cas)	-bicytopénie (3 cas), lymphopénie (3 cas), anémie (1 cas) -sd inflammatoire (4 cas) -AAN et anti DNA positifs (4 cas) hypocomplémentémie (3 cas) -fonction rénale normale (3 cas) -vitamine B12 <100 pg/ml (1 cas)	-rxthx : normale (2 cas), EPT (2 cas) -echo et TAP normales (4 cas) -ETT : EPT péricardique minime (2 cas) -TDM/IRM cerebrale (1 cas)	-myélogramme (1 cas) : anémie mégaloblastique -biopsie gastrique (1 cas) -BOM (1 cas)	-traitement : corticoides (2 cas), corticoides+ immunosuppresseurs (2 cas), vit B12 (1 cas) -evolution : favorable (4 cas)
<b>Maladie de Behçet</b>	1 cas (2%) H	48 ans	-AEG -arthralgies/ myalgies	-polyarthrite -aphtose buccale	-bicytopénie, lymphopénie -sd inflammatoire -AAN et antiDNA négatifs -LDH >400	-rxthx normale -echo et TAP : sd tumoral et signes d'HTP en rapport avec la thrombose de la veine porte	-ponction du liquide articulaire	Favorable sous corticoides

<b>Sd de Lofgren stade I</b>	1 cas (2%) F	25 ans	-dyspnée, hémoptysie -arthralgies/ myalgies	-polyarthrite -érythème noueux MI -examen ophtalmo normal	-lymphopénie -sd inflammatoire important -bilan hépatique normal -bilan phospho-calcique normal -bilan phtysiologique négatif -ECA élevée	-rxthx et ETT normales -echo et TAP : sd tumoral	-----	Evolution spontanément favorable
<b>Takayashu (phase pré occlusive)</b>	1 cas (2%) F	19 ans	-AEG, frissons, sueurs -toux, douleur thoracique -arthralgies/ myalgies	Examen normal	-anémie, hyperleucocytose -sd inflammatoire -bilan infectieux négatif -cytolyse hépatique	-rxthx, ETT et echo : normales -TAP : aortite (épaississent concentrique) -ETSA :		Favorable sous corticoïdes et immunosuppresseurs
<b>Adénite réactionnelle (Sd d'hyper IgG4 ?)</b>	1 cas (2%) H	46 ans	-ATCD de tabagisme chronique -AEG, frissons -troubles de transit	polyADP périphériques bilatérales (cervicales, axillaires, inguinales)	-hyperleucocytose -sd inflammatoire	-Rx thx, ETT : normales -echo, TAP : sdtumoral	Biopsiegonglionnaire	Spontanément favorable
<b>Thyroidite auto-immune compliquée d'une thyrotoxicose et cytolyse hépatique</b>	1 ca(2%) H	36 ans	-ATCD de tabagisme et d'infections à répétition -AEG, sueurs -douleur cervicale, dysphonie	-goitre, sensibilité cervicale -HMG -ECG : ondes T amples (V3 ->V6)	-hyperleucocytose -sd inflammatoire -cytolyse hépatique (*3N) -hyperthyroïdie : T315, T4=62, TSH=0.005 -AC anti TG élevé=443, AC anti TPO normal	-rxthx, ETT et echo normales -echo cervicale : hypertrophie thyroïdienne homogène avec microADP cervicales bilatérales	-----	-traitement : ATS, AINS, beta bloquants -évolution : favorable

**Tableau 25 : caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des maladies néoplasiques.**

Causes néoplasiques								
Lymphome : 2 LMNH, 1 LMNH+SAM 1 LMH	4 cas 2H 2F	59 ans	-ATCD d'HTA (2 cas) -AEG (4 cas), sueurs (2 cas) -douleur abdominale (2 cas) -arthralgies/ myalgies (1 cas)	-polyADP (2 cas) -SMG (2 cas) -sensibilité abdominale (1 cas) -examen normal (1 cas)	-bicytopénie (3 cas), lymphopénie (3 cas), anémie (1 cas) -cholestase hépatique (2 cas) -hyperferritinémie>500 yg/l (1 cas) -hypofibrinogénémie<1.5 g/l (1 cas)	-rxthx, ETT normales (4 cas) -echo : sd tumoral (1 cas) -TAP : sd tumoral (3 cas)	-biopsie gonglionnaire (2 cas) -BOM (1 cas) -PBH (1 cas)	Traitement : chimiothérapie (2 cas), chimiothérapie et corticothérapie (1 cas), rien (1 cas)  Evolution : favorable (2 cas), décès (1 cas), et perdu de vue (1 cas)
Leucémie aigue : 1 LAL et 1 LAM (2F)	2 cas F	58.5 ans	-ATCD d'HTA et DT (1 cas) -AEG (2 cas), sueurs (2 cas)	-purpura (1 cas) -examen normal (1 cas)	-Bicytopénie (2 cas), hyperleucocytose (2 cas) -frottis sanguin (2 cas)	-rxthx normale (2 cas) -echo et TAP non faites (2 cas)	-myélogramme (2 cas) - immunophénoty page (1 cas)	Favorable sous chimiothérapie (2 cas)



## VI- Traitement

### 1- Choix de traitement

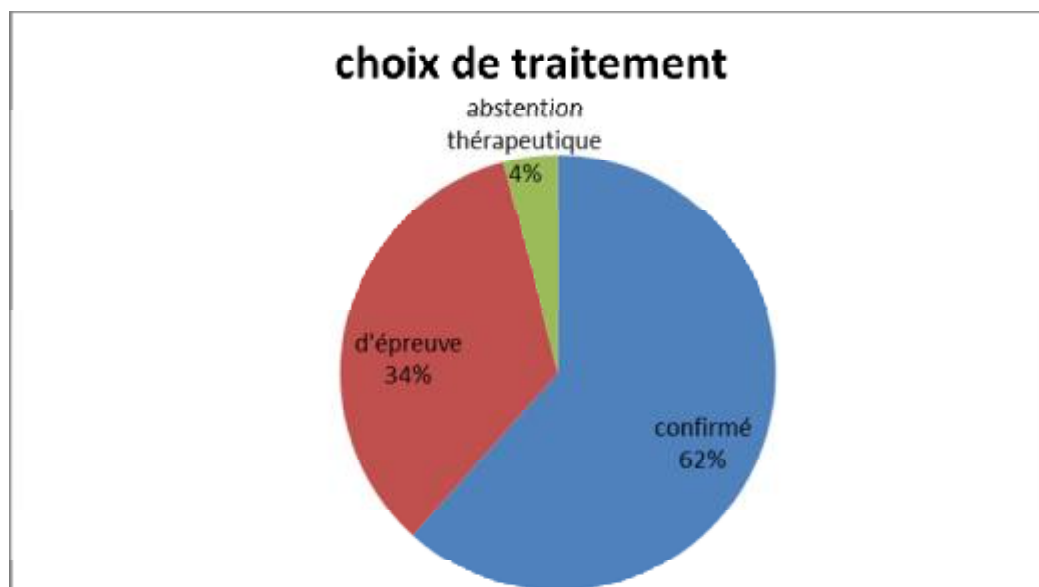


Figure 17 : le choix de traitement pour les patients de notre série

### 2- Modalités thérapeutiques

Tableau 26 : les différentes modalités thérapeutiques utilisées chez nos patients

Traitement reçu	Nombre de cas (n=45)	Pourcentage
Antibacillaires	15	33%
Antibiotiques	11	24%
AINS	2	4%
Corticoïdes	12	27%
ATS	1	2. %
Beta bloquant	1	2%
immunosuppresseurs	4	9%
Chimiothérapie	5	11%
Antifongiques	1	2%
Antirétroviraux	4	9%
Actemra	1	2%
Référé en chirurgie	2	4%
Abstention thérapeutique	2	4%

A noter qu'un cas a été perdu de vue.

## VII- Evolution

Les patients de notre série avaient une évolution majoritairement favorable :

- 43 avaient une évolution favorable
- 3 avaient décédés

§ était perdu de vue

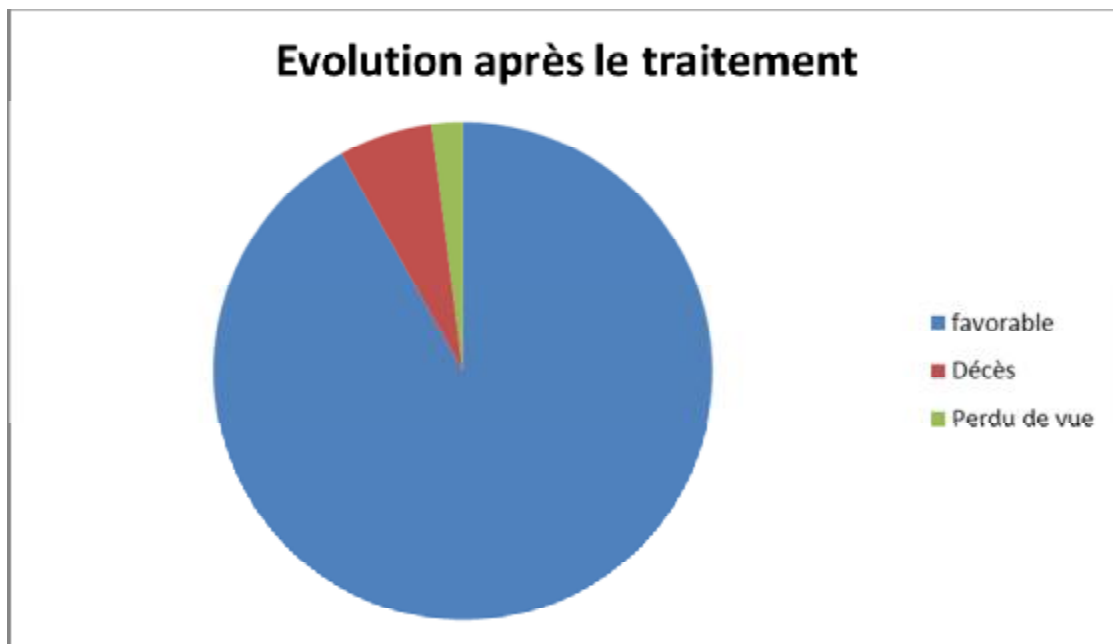


Figure 18 : évolution des patients après le traitement

# DISCUSSION

## I- Données épidémiologiques

### 1- Nombre de patients

Notre étude rétrospective s'étale sur une période de 8 ans allant de Janvier 2009 à Décembre 2016 et concerne les patients admis pour FPI à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Le nombre de patients de notre série est de 47 patients. Ce chiffre ne reflète pas le nombre exact des patients pris en charge pour FPI durant la période d'étude et ce pour les raisons suivantes :

- Les dossiers incomplets n'ont pas été retenus dans notre étude.
- Beaucoup de dossiers n'ont pas été retrouvés et donc ont été exclus.

L'effectif dans les séries de FPI publiées récemment est variable. Le tableau 27 montre les caractéristiques de 13 séries publiées entre 2003 et 2014.

Tableau 27 : caractéristiques de 13 séries de FPI entre 2003 et 2014.

Etude	Pays	Type d'étude	Période d'étude	Nombre de patients
Zhiyong, 2003 [33]	Chine	Rétrospective	1997-2001	208
Zamir, 2003 [34]	Israël	Rétrospective	1972-1998	101
Tabak, 2003 [35]	Turquie	Rétrospective	1990-2001	117
Liu, 2003 [36]	Taiwan	Rétrospective	1999-2002	78
Saltoglu, 2004 [37]	Turquie	Prospective	1994-2002	87
Moutsinga, 2005 [38]	Maroc	Rétrospective	1990-2002	101
Colpan, 2011	Turquie	Prospective	2001-2004	71
Hu, 2008 [41]	Chine	Rétrospective	2002-2003	142
Hot el al, 2009	France		1995-2005	280
Efstathiou, 2010	Grèce	Prospective	2001-2007	112
Bandyopadhyay, 2011 [39]	Inde	Rétrospective	2008-2009	164
Naito, 2013 [40]	Japon	Rétrospective	2011	121
Mir, 2014 [44]	Inde	Prospective	2010-2012	91
Notre étude	Meknès	Rétrospective	2009-2016	47

## 2- Age et sexe

La médiane d'âge dans notre série est de 41.04 ans avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans. Le caractère jeune de notre série (41.04 +/- 17 ans) a été noté dans la plupart des séries comparées, avec un âge moyen de 35 ans dans la série chinoise de Zhiyong [33] et turque de Tabak [35]. L'âge moyen était de 38.5 ans dans une autre série turque de Saltoglu [37] et 41 ans dans la série marocaine de Moutsinga [38].

Contrairement aux séries israélienne de Zamir [34] et taiwanaise de Liu [36], où l'âge moyen respectif était de 53 et 49 ans. L'âge avancé de la population étudiée a été constaté dans la série japonaise de Naito [40] avec une moyenne d'âge de 59 ans. Cette différence d'âge est probablement secondaire au fait de l'augmentation de l'espérance de vie dans ces pays.

La prédominance masculine observée dans notre série avec 25 hommes affectés pour 22 femmes (soit un sexe ratio de 1.12) a été aussi observée dans la plupart des séries de la littérature : la série japonaise de Naito [40] comptant 69 hommes parmi 121 patients inclus, la série turque de Saltoglu [37] avec 61 hommes pour 26 femmes et la série taiwanaise de Liu [36] avec 42 hommes pour 36 femmes.

Par contre dans la série marocaine de Moutsinga [38] on avait décrit une prédominance féminine avec 56 femmes affectées pour 45 hommes. Dans la série indienne de Bandyopadhyay [39] le sexe ratio était de 1.

**Tableau 28 : Age et sexe des différentes études**

Etude	Age moyen	Sexe H/F
Zhiyong, 2003 [33]	35	119/89
Zamir, 2003 [34]	53	54/47
Tabak, 2003 [35]	35	51/66
Liu, 2003 [36]	49	42/36
Saltoglu, 2004 [37]	38.5	61/26
Moutsinga, 2005 [38]	41	45/56
Bandyopadhyay, 2011 [39]	42.33	82/82
Naito, 2013 [40]	59	69/52
Notre étude	41.04	25/22

### 3- Délai de consultation

La durée moyenne de l'apparition de la fièvre à la consultation était de 48 jours dans notre série, durée moins importante que celle rapportée dans l'étude marocaine de Moutsinga [38] où elle était de 86.5 jours en moyenne.

Par contre, dans la série japonaise de Naito [40], la durée était nettement plus courte avec seulement 28 jours de délai.

La différence des délais de consultation peut être attribuée à la pathologie en cause et également aux problèmes d'accès aux soins.

### 4- Délai diagnostique

Dans notre série, le délai diagnostique depuis le début de la fièvre à la confirmation diagnostique, était fluctuant en fonction des étiologies.

Le délai diagnostique des causes infectieuses était plus court par rapport à celui des autres étiologies dans notre série. Il ne dépassait pas 2 mois en moyenne.

Pour les causes inflammatoires et tumorales ce délai variait entre 2 et 4 mois. Le LED faisait l'exception avec un délai moyen de 46 jours. La maladie de Still avait

nécessité un délai plus long, avec un cas ayant nécessité plus de 2 ans pour retenir le diagnostic avec exactitude.

Dans l'étude japonaise de Naito [40] Parmi les 24 patients nécessitant 100 jours de début de fièvre jusqu'au diagnostic, 10 patients (41,7%) avaient une tumeur maligne. Le délai le plus long était un cas de fièvre méditerranéenne familiale, qui avait nécessité plus de 2 ans.

## II- Etude clinique

Les antécédents médicaux toxiques et chirurgicaux ont été notés chez 31 patients de notre série soit 66% dominés par la prise médicamenteuse chez 30 patients soit 64%, le contage tuberculeux chez 22 patients soit 47%, les antécédents toxiques chez 16 soit 34%, et l'HTA/diabète chez 15 patients soit 32%. Un cas suivi pour syndrome drépanocytaire majeur a été répertorié. Ces résultats diffèrent légèrement des résultats de l'étude de Moutsinga [38] comme le montre le tableau 29.

Tableau 29 : Les antécédents médicaux, toxiques et chirurgicaux (comparaison avec la série marocaine de Moutsinga [38])

ATCD (%)	Notre étude	Etude de Moutsinga [38]
Prise de médicaments	64	57
Contage tuberculeux	47	20
Toxiques	34	-
HTA/Diabète	32	25
Chirurgie	25	15
IST	21	2.5
Infection à répétition	13	70
Voyage	2	2.5

Les manifestations initiales étaient variées dominées par l'altération de l'état général dans 37 cas soit 78.4% des patients par rapport à 93% dans la série marocaine de Moutsinga [38].

Tableau 30 : comparaison des signes fonctionnels de notre étude avec ceux de la série de Moutsinga [38]

Signes fonctionnels (%)	Notre étude	Etude de Moutsinga
AEG	78.4	93
Frissons	32	33
Signes digestifs	34	32
Signes neurologiques et ORL	34	0
Céphalées	19	69
Toux/dyspnée	21	23
Arthralgies/myalgies	21	70
Signes urinaires	8	3

Dans la grande majorité des cas, les signes cliniques à l'admission ne permettaient pas une orientation étiologique claire, et c'est l'interrogatoire et l'examen physique répétés au cours de l'hospitalisation qui avaient permis de déceler des signes physiques absents à l'admission guidant ainsi vers des pistes de recherche étiologique.

Les principaux signes objectivés à l'examen physique étaient : le syndrome tumoral dans 16 cas soit 34%, l'éruption cutanée dans 9 cas soit 19%, les signes digestifs dans 7 cas soit 15%, l'atteinte rhumatologique, ORL et le syndrome anémique dans 6 cas soit 13% chacun. Par ailleurs l'examen était strictement normal dans 12%. Le tableau ci-dessous compare les résultats de notre série avec ceux de la série marocaine de Moutsinga [38].



**Tableau 31 : comparaison de quelques paramètres physiques de notre série avec ceux de la série de Moutsinga [38]**

Signes physiques (%)	Notre étude	Etude de Moutsinga [38]
Syndrome tumoral	34	16
Polyarthrite	13	6
Eruption cutanée	19	9
Souffle cardiaque	2	2
Foyer pulmonaire	0	8

### III- Etude paraclinique

Les examens complémentaires qui ont permis de poser le diagnostic dans notre étude étaient par ordre de fréquence :

- La biopsie ganglionnaire était réalisée chez 10 patients. Elle a pu étiqueter l'étiologie dans 9 cas soit 19% montrant : une prolifération caséo-folliculaire avec nécrose caséuse dans 6 cas de tuberculose ganglionnaire, une prolifération lymphoïde dans 2 cas de lymphome malin non hodgkinien (dont un était compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique), et enfin un cas d'adénite réactionnelle.
- Les sérologies de base étaient réalisées chez tous les patients, d'autres en fonction du contexte et ont permis de poser le diagnostic dans 7 cas soit 15% : les 3 cas de salmonelloses, et les 4 cas de VIH associées à la tuberculose ganglionnaire.
- Le bilan immunologique de base (AAN, AC anti DNA, C3 et C4) était réalisé chez 18 patients, autres bilans étaient demandés selon la suspicion clinique. Ce bilan a été rentable dans 5 cas soit 11% : montrant des AAN et anti DNA positifs avec une hypocomplémentémie dans 4 cas de LED (dont un neurolupus) et des AC anti TG élevés dans un cas de thyroïdite. Le

rendement du bilan immunologique était moins important que dans l'étude marocaine de Moutsinga [38] où le diagnostic a été établi par son biais chez 33.1%.

- Le myélogramme et frottis sanguin étaient réalisés chez 5 patients. Ils ont permis le diagnostic étiologique chez 4 patients soit 8% : 2 cas de leucémie aigue, un cas de leishmaniose et un cas d'anémie de Biermer associée au LED.
- la BOM était réalisée chez 8 patients. Elle avait permis de retrouver la cause de FPI dans 2 cas soit 4% : objectivant une infiltration de la moelle par une réaction inflammatoire hystiocytaire épithélioïde dans 1 cas de tuberculose des organes hématopoétiques et une infiltration de la moelle par des cellules de Reed Sternberg dans un cas de LMH. Dans l'étude marocaine de Moutsinga [38], l'apport de la BOM était supérieur avec un taux de 12.6%.
- La TDM TAP était réalisée chez 37 patients. Elle a permis de poser le diagnostic à elle seule dans seulement 2 cas soit 4%, montrant une atteinte multinodulaire du parenchyme pulmonaire dans le cas de miliaire tuberculeuse et une collection abcédée rétro-coecale dans le cas de plastron appendiculaire, valeur moindre par rapport à celle retrouvée dans l'étude marocaine de Moutsinga [38] avec un pourcentage de 12.6%.

Le scanner TAP a permis d'orienter la recherche étiologique dans 14 cas soit 30% objectivant des anomalies à type de :

- Syndrome tumoral dans 15 cas : 3 cas de tuberculose ganglionnaire, 3 cas de LMNH, 3 cas de maladie de Still, un cas de tuberculose hématopoeitique et enfin les cas de tuberculome cérébral, de sarcoidose, de Behcet, de leptospirose et d'adénite réactionnelle.

- EPT séreux dans 4 cas : pleural dans le cas d'endocardite infectieuse et un cas de la maladie de Still, péritonéal dans un cas de tuberculose hématopoiétique , et péritonéo-péricardique dans un cas de tuberculose digestive.
- Collection abcédée intraanses en arrière de la paroi abdominale antérieure avec réaction inflammatoire en regard dans un cas de tuberculose digestive.
- Aortite dans le cas de Takayashu.
- En dernier lieu, l'ECBU a permis de poser le diagnostic d'un cas de cystite, et le scanner des sinus d'un cas de foyer ORL. L'étude bactériologique du pus de l'abcès drainé a confirmé le diagnostic de spondylodiscite à *Citrobacter Freundii*. Le dosage de la vitamine B12 a confirmé l'anémie de Biermer associée au LED.

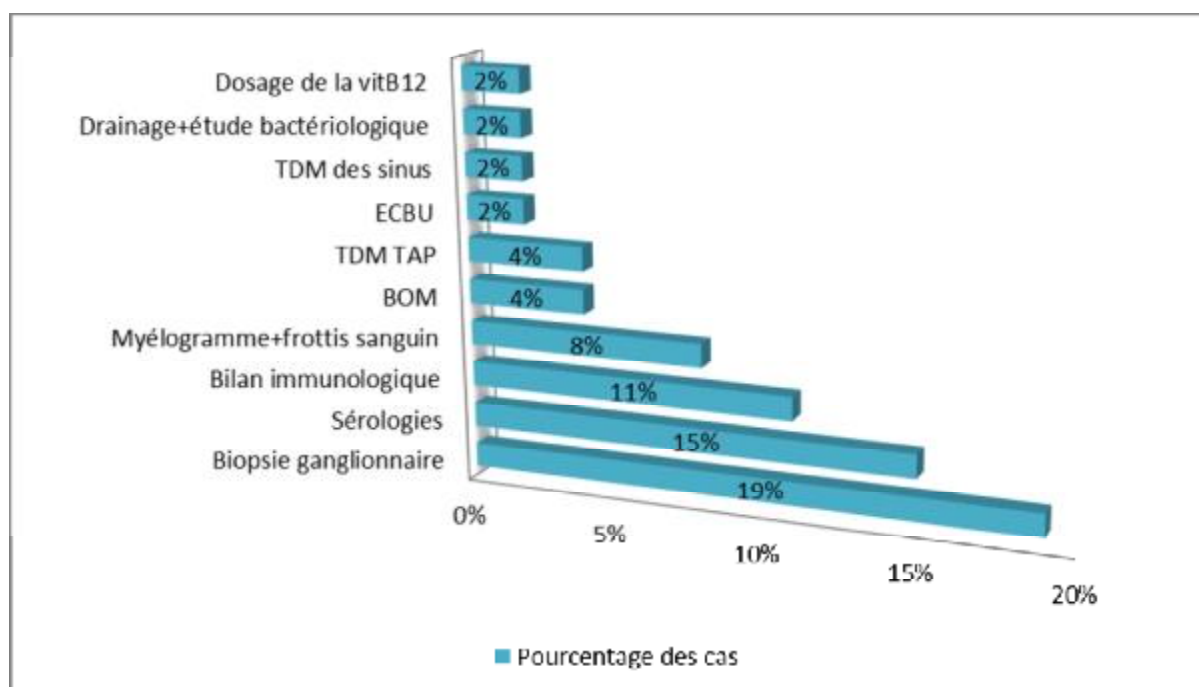


Figure 19 : Les examens complémentaires qui ont permis de poser le diagnostic étiologique des FPI dans notre étude.

Dans l'étude japonaise de Naito [40] l'apport diagnostique des examens radiologiques revenait essentiellement au TEP avec un pourcentage de 29.8% et à la scintigraphie au gallium avec 31.4%. En ce qui concerne les examens biologiques, l'hémoculture et le dosage de procalcitonine étaient effectués dans respectivement 86.8% et 43.8%.

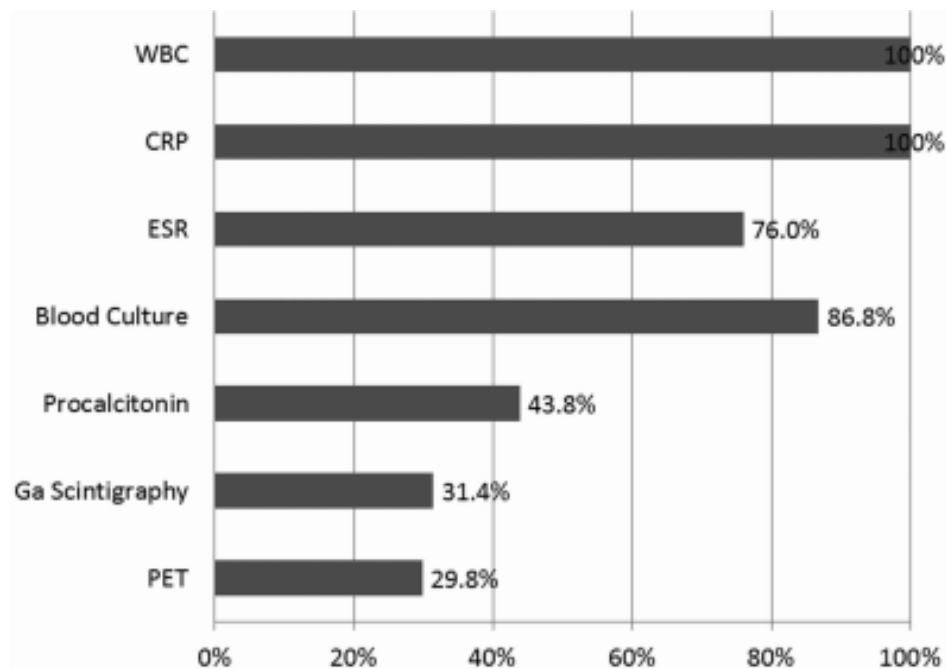


Figure 20 : les examens paracliniques effectués pour le diagnostic dans l'étude japonaise de Naito [40]

(WCC : white blood cells count ; CRP : C reactive protein ; ESR : erythrocyte sedimentation rate ; Ga : gallium ; PET : positron emission tomography)

## IV- Diagnostic étiologique

### A- Historique [48]

En 1930, une étude sur la fièvre d'origine inconnue a été publiée et a montré que dans seulement 11% des cas les infections étaient la cause étiologique et environ 78% des cas sont restés non diagnostiqués. Cela pourrait probablement s'expliquer par l'absence d'aide au diagnostic à cette période [49].

Depuis l'époque du travail classique de Petersdorf et de Beeson [8], plusieurs études [8,51,126,127] réalisées ont montré que les infections étaient la principale cause de FPI allant de 20% à 80%. Les maladies inflammatoires représentaient 1% à 31%. Les pathologies néoplasiques représentaient 8% à 13%.

Depuis plus d'une dizaine d'années, on assiste à une diminution de l'incidence des causes infectieuses qui ne représentent depuis que 16% à 57%. Parallèlement on note une légère augmentation de la proportion des maladies inflammatoires. Ce changement s'explique par une meilleure compréhension des maladies inflammatoires et des moyens diagnostiques.

Mais malgré ces progrès spectaculaires dans l'imagerie et les méthodes de diagnostic de laboratoire, on constate qu'un nombre non négligeable de patients atteints de FPI reste non diagnostiqué (Figure 21). Le nombre de ces FPI d'étiologie indéterminée est une réalité dont la fréquence varie à travers les différentes études publiées dans les différentes régions du monde avec une fréquence allant de 9% à 78% [48].

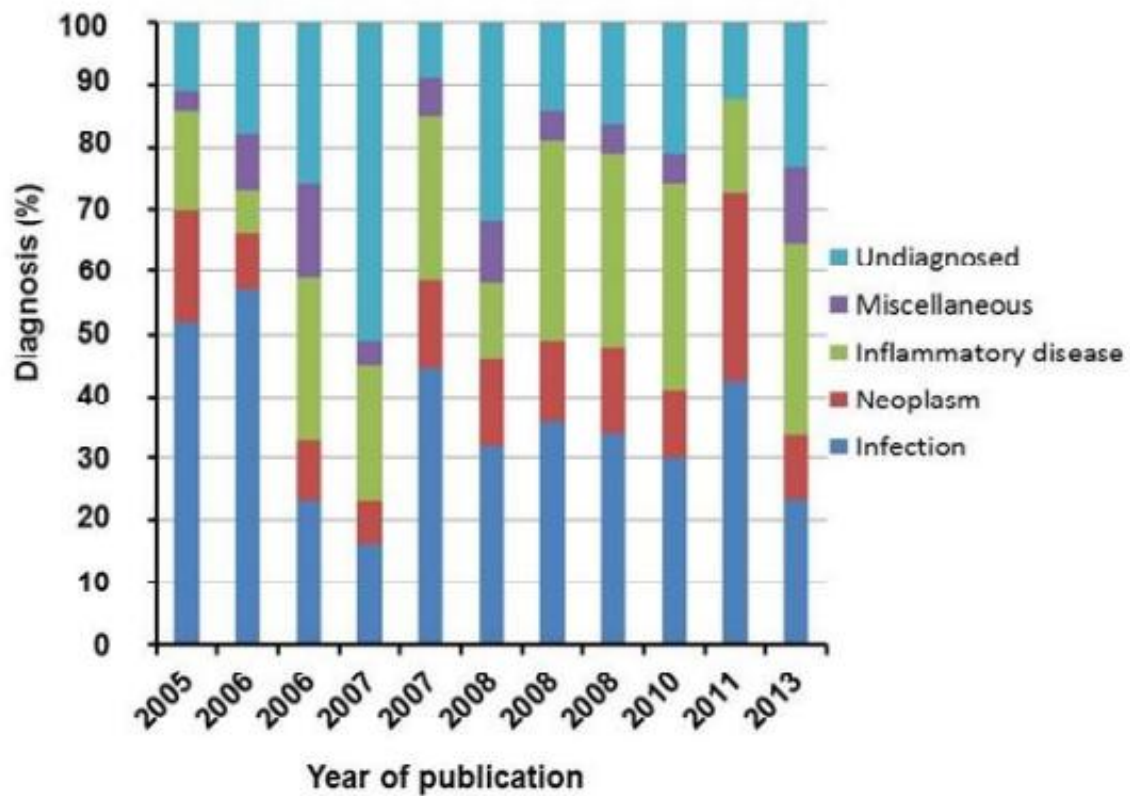


Figure 21 : l'évolution des cause de FPI dans des régions différentes du monde depuis l'année 2005 [40,46,47]

## B- Répartition des étiologies en catégories

Les causes de FPI dans notre série étaient réparties de la manière suivante : les causes infectieuses représentaient la cause la plus fréquente, retrouvées chez 27 patients soit 57% des cas. Les maladies inflammatoires étaient retrouvées chez 13 patients soit 28% des cas. Les causes néoplasiques étaient retrouvées chez 6 patients soit 13% des cas. Aucune étiologie n'a été déterminée chez un seul cas soit 2%. Cette répartition rejoint celle de la série chinoise de Hu [41], avec néanmoins une fréquence moins importante pour les pathologies infectieuses qui ne représentaient que 36% et celle de la série marocaine de Moutsinga [38] avec une fréquence plus élevée pour les infections (60%) et moins élevée pour les maladies inflammatoires (14.8%) et les néoplasies (5%).

Dans la série japonaise de Naito [40] : les maladies inflammatoires non infectieuses dominaient avec un pourcentage de 30.6%, les infections représentaient 23.1% et les néoplasies ne représentaient que 10.7% des cas. 23.1% des cas étaient restés sans diagnostic et 12.4% étaient classés dans la catégorie « divers » qui comprenait les fièvres frauduleuses et les fièvres d'origine médicamenteuse.

Dans la série indienne de Mir [44]: les infections représentaient 43.9% suivies par les maladies inflammatoires et les néoplasies dans 12.1% chacune et enfin 4.3% pour la catégorie divers et 27% sans diagnostic.

Dans les autres séries de la littérature la répartition était un peu différente avec soit les maladies inflammatoires soit les néoplasies qui dominaient en terme de fréquence par rapport aux infections (Tableau 32) [38,40,41,42,43,44,45].

Tableau 32 : comparaison des étiologies retrouvées dans différentes séries du monde

Etude	Nombre de cas	Maladies infectieuse (%)	Maladies inflammatoire (%)	Néoplasies (%)	Divers (%)	Sans diagnostic (%)
Hu, 2008 [41]	142	36	32	13	5	14
Hot el al, 2009 [45]	280	15.9	40.2	30.3	13.6	32.8
Efstathiou, 2010 [42]	112	30	33	11	5	21
Ali-Eldin2, 2011 [43]	93	42	15	30	0	12
Moutsinga, 2005 [38]	101	60	14.8	5	6	12.8
Naito, 2013 [40]	121	23.1	30.6	10.7	12.4	23.1
Mir, 2014 [44]	91	43.9	12.1	12.1	4.5	27.4
Notre étude	47	57	28	13	0	2

### C- Les pathologies infectieuses

Au cours des infections, s'il est très fréquent que la fièvre soit fluctuante avec des retours brefs à l'apyrexie, la présentation sous forme d'épisodes fébriles répétés, séparés par des périodes de plusieurs jours, semaines voire mois, libres de tout symptôme est plutôt rare [119].

Le tableau 33 montre la répartition des pathologies infectieuses dans notre série et dans les deux séries marocaine de Moutsinga [38 ] et indienne de Mir [44].

Tableau 33 : répartition des étiologies infectieuses dans les différentes séries

Etude	Infections bactériennes	Infections virales	Infections parasitaires
Moutsinga, 2005 [38]	90	2	8
Mir, 2014 [44]	77.5	12.5	10
Notre étude, 2017	96	0	4



### 1- Les infections bactériennes

Dans notre série les pathologies infectieuses étaient diagnostiquées chez 27 patients soit 55% des cas, presque entièrement bactériennes (26 cas) et dont la tuberculose extra-pulmonaire était dominante avec 15 cas soit 56% des pathologies infectieuses. Ces données statistiques concordent avec celles de l'étude marocaine de Moutsinga [38]. Dans cette dernière les infections représentaient les deux tiers des causes. Ces infections étaient dominées par les causes bactériennes retrouvées dans 54% et dont la moitié était secondaire à la tuberculose.

Dans l'étude japonaise de Naito [40], les infections représentaient seulement 23.1%. La tuberculose en était présente dans 11% de ces infections.

Dans l'étude indienne de Mir [44], les infections étaient présentes dans 43.96%, dominées par les infections bactériennes dans 77.5% et dont la tuberculose représentait 22.6%.

Tableau 34 : comparaison de la répartition des pathologies infectieuses et de la tuberculose dans notre série et dans les 3 séries marocaine, japonaise et indienne

Etude	Infections (%)	Tuberculose (%)
Moutsingi,2005 [38]	60	45
Naito,2013 [40]	23.1	11
Mir,2014 [44]	43.96	22.6
Notre étude	57	56

a) La tuberculose

Parmi les maladies bactériennes, la tuberculose peut, notamment chez le sujet âgé ou sur terrain fragilisé (cirrhose, dialyse, corticothérapie au long cours), se révéler par une fièvre prolongée généralement intermittente [120] surtout dans les atteintes extra-pulmonaires, séreuses (pleurale ou péritonéale), hépatosplénique, médullaire et neuroméningée. Le diagnostic est souvent difficile car le bacille de Koch n'est pas toujours retrouvé et le diagnostic repose souvent sur la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose caséuse [64,121].

Plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de démarrer un traitement antibacillaire d'épreuve en cas de doute particulièrement chez le sujet immunodéprimé [120,143].

La tuberculose représente 56% des infections et 32% de toute la panoplie étiologique de notre étude. Outre le Maroc, la tuberculose reste endémique dans d'autres pays : il s'agit en particulier de tuberculoses extra-pulmonaires ou miliaires qui sont encore la cause infectieuse la plus fréquente en Inde, en Turquie et en Chine [97,123,124,125].

Les cas de tuberculose présents dans notre étude étaient pratiquement tous de localisation extra-pulmonaire. On avait noté 15 cas soit 32% : 8 cas de tuberculose ganglionnaire, 2 cas de tuberculose hématopoïétique, 2 cas de tuberculose digestive, 1 cas de tuberculose vertébrale, 1 cas de tuberculose cérébrale, et un cas de miliaire. La prédominance masculine était flagrante : 12 hommes pour 3 femmes dans notre série. Le délai diagnostique moyen était de 1 mois et 15 jours.

Le problème diagnostique des tuberculoses extra-pulmonaires est lié au fait que la prise d'antibiotiques ou d'association d'antibiotiques prescrits de façon empirique décapite le bacille de Koch ce qui retarde le diagnostic.

Les caractéristiques des patients de notre étude :

- L'âge moyen était de 42 ans avec des extrêmes de 24 et 70 ans.
- Les antécédents de contagio tuberculeux étaient présents chez plus que la moitié de nos patients : 8 patients sur 15.
- Les manifestations générales (amaigrissement, frissons, sueurs nocturnes) étaient prononcées et présentes chez 10 patients.
- Les données cliniques et paracliniques variaient en fonction de la localisation.
- Les caractéristiques de la fièvre au cours de la tuberculose se résumaient en : un début progressif dans 4 cas, insidieux dans 11 cas ; une périodicité vespérale dans 10 cas, permanente dans 5 cas ; une évolution intermittente dans 15 cas.
- L'évolution sous antibacillaire était bonne pour 13 cas. On a noté deux cas de décès.

Dans la série Moutsinga [38], on avait noté 7 miliaires et 7 atteintes médiastino-pulmonaires. Les autres localisations étaient représentées par l'atteinte ganglionnaire dans 3 cas, vertébrale dans 2 cas, hématopoïétique dans 2 cas et cérébro-méningé dans 2 cas.

Dans la série indienne Mir [44], on a noté 5 cas de tuberculose disséminée et 2 cas de méningite soit 7 cas au total correspondant à 22.6% des étiologies bactériennes.

Dans la série japonaise [40] 3 cas de tuberculose ont été notés soit 11% des infections.

- La tuberculose ganglionnaire

Représente la localisation la plus fréquente de la tuberculose responsable de FPI : 8 cas ont été noté dans notre série soit 53% de la localisation extra-pulmonaire, contre 6 cas dans la série marocaine de Moutsinga [38] soit 22%.

Elle est fréquemment responsable d'une fièvre prolongée inexpliquée, avec un délai de consultation plus ou moins précoce en cas d'ADP périphériques. Ailleurs, l'examen clinique est souvent pauvre : dans notre série, il était normal chez 3 patients, révélait une polyadénopathie périphérique dans 5 cas.

Les données biologiques ont montré : une anémie dans 7 cas, une bicytopenie dans 1 cas, une lymphopénie dans les 4 cas de tuberculose associées au VIH, une cytolyse et cholestase hépatique dans 2 cas. Le syndrome inflammatoire était toujours présent avec une CRP qui ne dépassait pas les 100 mg/l.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a permis d'orienter le diagnostic, montrant un syndrome tumoral médiastinal dans 2 cas, un syndrome tumoral médiastinal et abdominal dans un cas ; il était normal dans les 5 cas restants.

La confirmation se faisait grâce à la biopsie ganglionnaire avec étude anatomopathologique montrant le granulome épithélioïde giganto cellulaire, ce qui était la situation dans 6 cas de la série ; 2 cas avaient bénéficié d'un traitement d'épreuve. Le délai diagnostique variait entre 10 et 28 jours.

L'évolution sous antibacillaires était favorable pour les 8 patients.

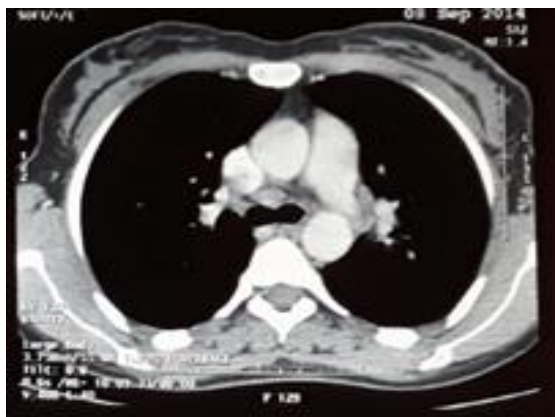


Figure 22 : TDM thoracique fenêtre médiastinale montrant des ADP latéro trachéales droites et médiastinales antérieures gauche .

- La tuberculose hématopoïétique :

Est moins fréquente, notée chez 2 cas dans notre étude soit 13% des localisations. 2 cas ont été aussi notés dans l'étude Moutsinga [38] soit 7% de TEP.

Les données biologiques ont objectivé : une pancytopénie dans un cas, une bicytopenie dans l'autre, une cholestase hépatique dans un cas. La CRP était au-dessus de 100 mg/l.

Le scanner TAP peut être normal comme il peut révéler un syndrome tumoral. Dans notre étude, il a révélé un syndrome tumoral médiastinal et abdominal dans un cas (Figure 23 et 24), il était sans anomalies dans l'autre cas. La biopsie ostéo-médullaire avec étude immunohistochimique permet de poser le diagnostic. Dans notre étude, le choix de traitement était confirmé par la BOM dans un cas, d'épreuve dans l'autre cas.

L'évolution sous antibacillaires était bonne pour un cas. L'autre cas avait décédé par instabilité hémodynamique.

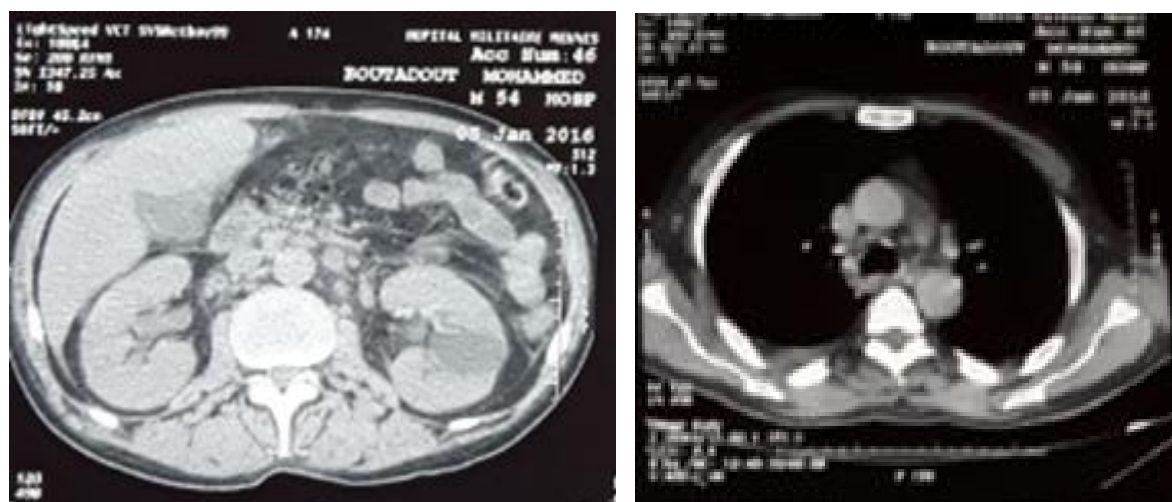


Figure 23 : TDM abdominale montrant des ADP centimetriques latéro aortiques et inter aortico-cave et un EPT peritonéal faible abondance

Figure 24 : TDM thoracique montrant un EPT pleural droit plus des ADP médiastino-hilaires.

- La tuberculose digestive

A été noté chez 2 cas soit 13% des localisations dans notre étude. Aucun cas n'a été mentionné dans l'étude de Moutsinga [38].

Elle associe au tableau clinique général les troubles de transit et/ou douleur abdominale. La forme la plus fréquente est la forme ascitique (atteinte péritonéale) ; sinon l'examen clinique reste pauvre comme c'était la situation chez les 2 patients de notre série.

Les anomalies biologiques objectivées étaient à type de : anémie dans 2 cas, lymphopénie dans 1 cas, hyperleucocytose à PNN dans 1 cas, cholestase hépatique dans un cas, et une augmentation du taux de LDH dans les 2 cas.

L'échographie et le scanner abdominal orientent le diagnostic en montrant un épanchement péritonéal ou des adénopathies profondes qui avec un centre hypodense et une prise de contraste périphérique évoquent la tuberculose. La TDM TAP a objectivé un épanchement péritonéo-péricardique dans un cas, et une collection abcédée intra-anses associée à un syndrome tumoral abdominal dans le 2<sup>ème</sup> cas.

L'examen cytochimique du liquide péritonéal montre un exsudat avec une réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire. La laparoscopie permet de visualiser les granulations péritonéales et de réaliser des biopsies. La coloscopie observe les ulcérations, nodules ou sténoses. Seules la positivité des cultures du liquide péritonéal et la biopsie confirment le diagnostic. Dans les 2 cas de notre série, on avait instauré un traitement d'épreuve, avec une bonne évolution chez l'un et décès de l'autre.

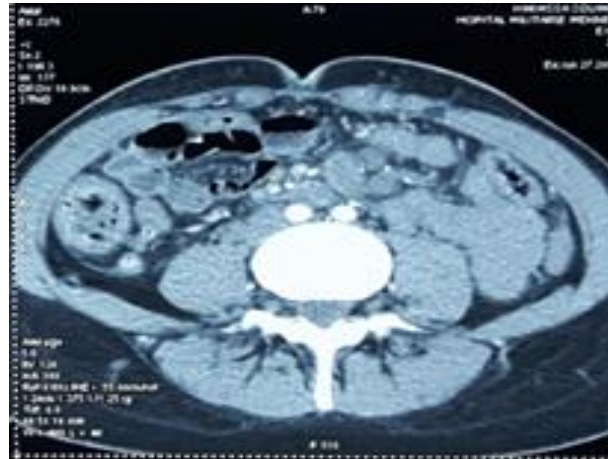


Figure 25 : TDM abdomino-pelvienne montrant une collection abcédée intra anses en arrière de la paroi abdominale antérieure avec réaction inflammatoire en regard et présence d'ADP profondes mésentériques et rétroperitonéales surtout inter aortico-caves et latéro aortiques.

- La miliaire tuberculeuse

C'est la forme la plus grave de la tuberculose, secondaire à la dissémination hématogène ou lymphatique du bacille de koch.

Elle a été notée chez 1 cas soit 7% dans notre étude, avec au bilan biologique un syndrome inflammatoire important (CRP à 140). Ce patient avait reçu plusieurs antibiotiques car il a été hospitalisé en service d'urologie pour suspicion de pyélonéphrite sur sonde double J. La radiographie thoracique et le scanner TAP n'ont pas montré d'anomalies au début ; il a donc fallu les refaire une deuxième fois pour pouvoir objectiver les anomalies très discrètes. Le patient avait bien évolué sous antibacillaires.

La miliaire tuberculeuse a été rapportée chez 7 cas dans la série Moutsinga [38] soit un pourcentage de 26% et chez 5 cas parmi 7 dans la série indienne de Mir [44].

- La tuberculose vertébrale

La spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott est la plus fréquente des localisations ostéo-articulaire. Les signes d'appels sont, en plus des signes d'imprégnation tuberculeux, les rachialgies puis la raideur tardivement. L'évolution lente des signes cliniques fait que le diagnostic est parfois très long.

L'IDR est positive dans plus de la moitié des cas et le syndrome inflammatoire est important. La radiographie de la colonne vertébrale peut montrer des anomalies à type de pincement ou images destructrices ou tassement cunéiforme ou abcès paravertébral. La TDM ou mieux l'IRM ont une place très importante dans le diagnostic. La confirmation diagnostique se fait grâce à l'isolement du mycobactérium tuberculosis à partir des cultures du pus d'abcès et à partir de la ponction-biopsie vertébrale.

Dans notre série un cas a été noté, le scanner avait objectivé les signes classiques d'une spondylodiscite (abcès multiples du psoas, géodes des plateaux vertébraux D11-L2-3, et pincement discal). Il avait bien évolué sous traitement antibacillaire d'épreuve. 2 cas ont été notés dans la série de Moutsinga [38].

- La tuberculose cérébro-méningé

L'atteinte du système nerveux central est rare, survenant dans un contexte de tuberculose multifocale ou miliaire tuberculeuse. Cependant elle peut être un mode de révélation ou isolée dans certains cas. L'atteinte du système nerveux centrale est l'une des expressions les plus sévères de la tuberculose. Elle représente une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les pays en voie de développement [128]. Elle est le plus souvent secondaire à une dissémination hématogène du M. tuberculosis, le plus souvent à partir d'un foyer pulmonaire (50 %), parfois à partir d'une localisation ganglionnaire, hépatique ou rachidienne [128].



Les signes cliniques de la tuberculose neuro-méningée sont polymorphe [129, 130]. La méningite tuberculeuse et le tuberculome intracrânien en sont les formes les plus fréquemment observées. Le tableau clinique complet de méningite est rarement retrouvé. La symptomatologie est celle d'une méningite fébrile associée parfois à des signes de localisation neurologique, d'installation progressive et avec des anomalies classiques du LCR, notamment une hypoglycorachie et une hyperalbuminorachie [131,132]. Les tuberculomes se manifestent par des atteintes focalisées d'installation progressive associées à des signes méningés [133]. La comitialité est plus rare. Une altération de la conscience peut être aussi notée, allant de l'obnubilation jusqu'au coma profond [134]. L'infection parenchymateuse dans la tuberculose est rare (6% des cas), elle peut apparaître seule ou associée à une méningite, et peut entraîner une cérébrite focale [134].

L'imagerie cérébrale et surtout l'IRM permet de mettre en évidence l'infarctus cérébral et son siège, le rehaussement leptoméningé, la dilatation ventriculaire, la cérébrite tuberculeuse et fait discuter en cas de tuberculome [135,137,138] un processus tumoral (primitif ou secondaire) ou une localisation cérébrale infectieuse (toxoplasmose, abcès bactérien ou fongique, neurocysticercose) [130, 136].

Le diagnostic de certitude de la tuberculose cérébro-méningée en cas de méningite lymphocytaire repose sur la mise en évidence de bacilles tuberculeux dans le LCR sur les cultures. La PCR-BK dans le LCR est très utile pour un diagnostic rapide en attendant la culture, mais sa sensibilité n'est que de l'ordre de 32 à 45 %, avec une spécificité à 95 %. Quant au diagnostic de certitude du tuberculome, il se base sur la biopsie stéréotaxique avec étude histologique (BK rarement retrouvés à la biopsie) [139-142].

Dans notre série on a noté un cas de tuberculome cérébral qui avait bien évolué sous traitement antibacillaire d'épreuve et corticothérapie. 2 cas de tuberculose

cérébro-méningé ont été notés dans la série de Moutsinga [38], et 2 cas de méningite dans la série indienne de Mir [44].

b) La fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde est une infection systémique causée par *Salmonella enterica* serotype typhi (S typhi) [144]. Elle fut une des causes bactériennes des FPI.

Elle a été noté dans 3 cas de notre série soit 11.5% des infections, contre 8 cas dans la série de Moutsinga [38] soit 13% des infections.

Le tableau clinique associant les signes digestifs et la classique dissociation pouls fréquence cardiaque est très évocateur.

Les anomalies biologiques varient : la leucopénie est orientatrice mais inconstante. Dans notre série on a noté une anémie dans un cas et une bicytopenie dans un autre cas. L'échographie et le scanner abdominal sont souvent normaux mais peuvent aussi montrer une HMG ou SMG [145,146] comme c'était la situation pour un cas dans notre série. Le diagnostic est confirmé par la positivité des hémocultures et des coprocultures, notée chez les 3 patients de notre série. Ils avaient bien évolué sous antibiothérapie.

Dans la série de Moutsinga [38], 8 cas de fièvre typhoïde ont été retrouvés parmi 54 infections bactériennes soit 15%. Dans l'étude de Mir [44] on a noté 10 cas soit 32.2%.

c) Les rickettsioses

Les rickettsioses sont des zoonoses transmises par des piqûres de tiques [147]. Elles sont souvent responsables de FPI : 2 cas ont été notés dans notre série soit 8% des infections, et 2 cas dans la série Moutsinga [38] soit 3% des infections.

Le tableau associe en général un syndrome pseudo grippal initial, des céphalées, la tache noire correspondant au point de piqûre et une éruption maculo-papuleuse caractéristique. La sérologie *Rickettsia* confirme le diagnostic.

Récemment, plusieurs rickettsioses ont été diagnostiquées en utilisant des échantillons d'écouvillon provenant de lésions cutanées [148,149].

La clinique était suffisante dans les 2 cas de notre série pour poser le diagnostic. Les deux avaient bien évolué sous cyclines.

d) La leptospirose

La leptospirose est présumée être la zoonose la plus répandue dans le monde [150]. Son incidence est nettement plus élevée dans les pays à climat chaud que dans les régions tempérées [151, 152].

La présentation clinique de la leptospirose est biphasique, avec une phase aiguë ou septicémique d'environ une semaine, suivie de la phase immunitaire, caractérisée par la production d'anticorps et l'excrétion de leptospires dans l'urine [153,154,155]. La plupart des complications de la leptospirose sont associées à la localisation des leptospires dans les tissus pendant la phase immunitaire et se produisent ainsi pendant la deuxième semaine. Elle est généralement responsable d'un tableau typique à début brutal fait d'une fièvre en plateau, un syndrome douloureux (arthralgies, myalgies, douleurs osseuses, céphalées), un syndrome méningé (méningite aseptique cholestatique) et d'une hépatonéphrite (ictère, insuffisance rénale). Les formes les plus graves sont : la méningo-encéphalite et l'hémorragie pulmonaire avec insuffisance respiratoire.

Le diagnostic est confirmé par l'hémoculture/PL au cours de la première semaine post incubation ou la sérologie Martin Petit/urines au moment de la rechute au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine. L'évolution est généralement favorable sous antibiothérapie.

On a noté un cas de leptospirose dans notre série. Il avait bien évolué sous antibiothérapie. Aucun cas n'a été retrouvé dans la série Moutsinga [38].

e) L'endocardite infectieuse

Dans notre étude l'endocardite infectieuse a été notée chez un seul cas parmi 26 d'infections, ce qui ne reflète pas exactement sa fréquence vu que c'est l'une des causes classiques de FPI avec une fréquence variant de 1 à 2.5% [35,36,50,51]. Dans l'étude de Moutsinga [38], on a noté un seul cas parmi 60 cas d'infections. Par contre, elle a été notée dans 4 cas soit 12.9% des infections bactériennes dans l'étude de Mir [44], et dans 4 cas également soit 14% dans l'étude de Naito [40], résultat concordant avec les données de la littérature. Les endocardites sont encore présentes dans les séries récentes, malgré les progrès de la microbiologie, en particulier les endocardites du cœur droit, souvent décapitées par un traitement insuffisant ou les endocardites à hémocultures négatives [122].

C'est une maladie systémique de présentation polymorphe : toute fièvre associée à un souffle cardiaque doit faire évoquer le diagnostic d'EI; Autres manifestations extracardiaques peuvent être présentes : respiratoires (toux, dyspnée...), cutanées (purpura, nodosités d'Osler...), ophtalmologiques (tâches de Roth...), rénales (PU, HU...) [52,53,54,55].

Elle représente une cause de fièvre intermittente à ne pas méconnaître. Toute fièvre intermittente chez un patient atteint de valvulopathie ou de stimulateur cardiaque justifie la pratique d'hémocultures et d'une échographie cardiaque. Il faut rappeler que les endocardites sur stimulateur cardiaque peuvent se manifester par des embolies pulmonaires septiques à répétition, responsables d'un tableau de fièvre récurrente avec symptomatologie respiratoire [119].

Les deux piliers du diagnostic des EI sont les hémocultures et l'échocardiographie [52,53,54,55].

f) Autres infections bactériennes• La spondylodiscite [56] :

Représente environ 30 % des infections ostéo-articulaires. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique nécessitant la mise en évidence du germe pour adaptation du traitement antibiotique.

Le tableau associe des rachialgies à début brutal avec une raideur vertébrale souvent tardive. La polynucléose est inconstante, le syndrome inflammatoire intense est spécifique et non constant. Les hémocultures peuvent être positives. La radiologie standard peut être normale au début et c'est la TDM et la scintigraphie qui permettent de voir les signes précoces. L'IRM est l'examen le plus pertinent. La biopsie osseuse ou la ponction d'un abcès paravertébral ou d'un épanchement articulaire permettent d'isoler le germe pour guider le choix de l'antibiothérapie.

Dans notre série un seul cas a été noté, c'était une patiente suivie depuis l'enfance pour syndrome drépanocytaire majeur. Le germe responsable était inhabituel : *Citrobacter Freundii* (CF). En effet c'est le premier cas de spondylodiscite à CF rapporté dans la littérature.

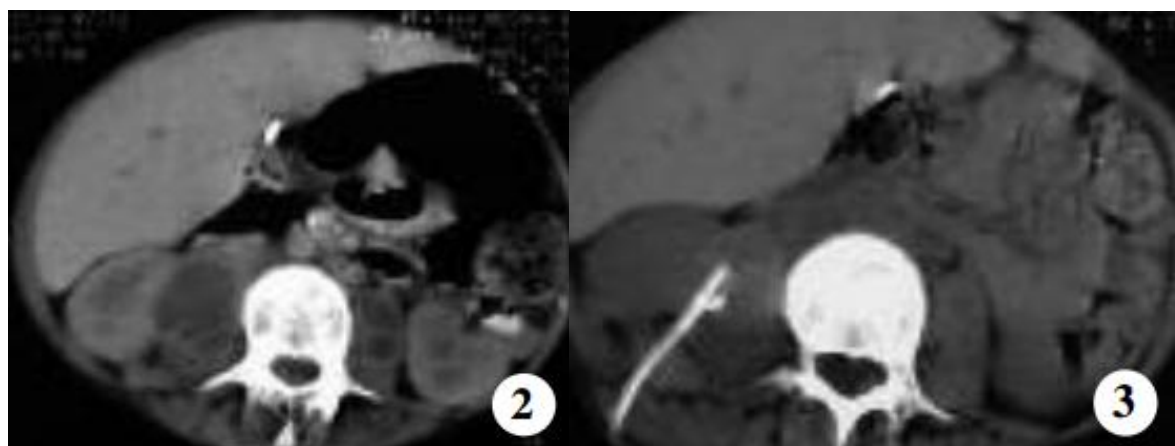


Figure 26 : TDM abdominale montrant l'extension de la collection à l'étage lombaire.

Figure 27 : TDM abdominale de contrôle montrant la sonde de drainage percutanée en place

- L'infection ORL :

A été notée chez un seul cas dans notre série, 2 cas parmi 60 dans la série de Moutsinga [38]. Le scanner des sinus a permis de poser le diagnostic. Sans pour autant isoler le germe, une antibiothérapie large spectre a été mise en place dans notre cas. L'évolution sous traitement était favorable.

- Les infections de la sphère uro-génitale :

Elles sont souvent responsables de FPI surtout quand elles ont été refroidies par une antibiothérapie probabiliste [57]. Elles sont dominées, dans la littérature, par les pyélonéphrites et prostatites [35,58]. Dans la série de Moutsinga [38] on a noté 6 cas de pyélonéphrites et 1 cas d'urétrite. Dans notre série, un seul cas de cystite a été objectivé. L'ECBU a mis en évidence l'*Escherichia.Coli* comme germe responsable.

- Le plastron appendiculaire :

A été noté chez un cas dans notre étude. Le patient s'était présenté pour douleur abdominale et troubles de transit. L'examen clinique avait objectivé un empatement de la FID. Au bilan biologique on a noté un syndrome inflammatoire et une cholestase hépatique. Le scanner TAP a permis de poser le diagnostic en montrant une collection abcédée rétro-caecale avec infiltration de la graisse avoisinante.



Figures 28 ,29: TDM abdomino-pelvienne montrant une collection abcédée rétro-caecale avec infiltration de la graisse avoisinante.

## 2. Les infections virales [64]

Chez le sujet jeune les virus sont le plus souvent incriminés avec trois causes prédominantes: la primo-infection à cytomégalovirus de l'adulte immunocompétent, la primo-infection VIH et la mononucléose infectieuse [59].

La primo-infection à cytomégalovirus de l'adulte immunocompétent est le diagnostic le plus fréquent. Dans une série de la littérature l'âge des patients était compris entre 20 et 40 ans chez 21 patients sur 30 [60]. La fièvre est constante, généralement bien supportée et prolongée, pouvant durer trois à six semaines. Les signes fonctionnels satellites sont non spécifiques : arthralgies, céphalées, frissons, éruption cutanée. Il existe des adénopathies et une splénomégalie dans 25 à 30 % des cas [60,61]. Le syndrome mononucléosique est constant et il existe une cytolysé hépatique dans 88 % des cas, plus rarement une cholestase habituellement anictérique [61].

La primo-infection VIH comporte une fièvre dans plus de 80 % des cas [62] mais celle-ci est rarement à l'origine d'une FPI : c'est cependant une hypothèse à évoquer de principe chez l'adulte jeune.

La mononucléose infectieuse est également une cause fréquente de FPI dans la série de Zenone et al [63].

Dans notre série les 4 patients qui présentaient une tuberculose ganglionnaire avaient une infection HIV concomitante. Dans la série de Moutsinga [38], il y avait 5 cas d'infection à VIH associée à une tuberculose et un cas de méningite virale dont l'identification du germe n'a pas pu être réalisée. Dans l'étude de Mir [44] : parmi les 5 cas d'infections virales, 4 présentaient une infection à l'EBV et un au une infection au CMV. 4 cas de VIH ont été notés dans l'étude de Naito [40].

### 3- Les infections parasitaires

Les infections parasitaires sont une cause rare de FPI.

- La leishmaniose :

La leishmaniose a été retrouvée chez un patient dans notre série et en aucun cas dans la série de Moutsinga [38]. Le tableau clinique chez l'adulte est souvent atypique avec un examen physique souvent normal, parfois une SMG. La pancytopénie et le syndrome inflammatoire important peuvent orienter. Le diagnostic est confirmé par la découverte de corps de leishmanies au myélogramme. L'évolution est généralement bonne sous antiparasitaires comme c'était le cas chez notre patient.

- Le paludisme :

Le paludisme se voit dans 1% des FPI [36,37]. Il peut se manifester par des épisodes fébriles récurrents. Par ailleurs, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* peuvent donner des réviviscences tardives avec une fièvre récurrente à intervalles réguliers mais les périodes d'apyrexie sont de très courte durée (fièvre tierce et fièvre quarte) [65,119].

Aucun cas n'a été noté dans notre série. Dans la série de Moutsinga [38] un cas de paludisme à *plasmodium falciparum* a été rapporté chez un patient ayant séjourné 6 mois en Côte d'Ivoire. La goutte épaisse doit être réalisée systématiquement chez les personnes avec notion de voyage dans une zone impaludée. 4 cas ont été mentionnés dans l'étude de Mir [44] : le *plasmodium vivax* était retrouvé dans 3 cas et le *plasmodium falciparum* dans un cas.



- Autres infections :

Dans la série de Moutsinga [38], d'autres infections parasitaires ont été répertoriées : un cas de kyste hydatique hépatique abcédé, un cas d'amibiase intestinale, et 2 cas de toxoplasmose.

## D- Les pathologies inflammatoires

Les connectivites et les vascularites sont responsables de FPI dans 10 à 15 % des cas environ selon les séries, tous âges confondus [97]. Parmi les maladies systémiques, trois ont une évolution typiquement intermittente avec des poussées pouvant avoir une résolution spontanément favorable : la maladie de Still de l'adulte, la maladie de Behçet et la polychondrite atrophiante [65].

Dans notre série les pathologies inflammatoires étaient notées dans 13 cas soit 28% des étiologies. Le lupus érythémateux disséminé (LED) et la maladie de Still de l'adulte étaient diagnostiqués dans 4 cas soit 31% chacun.

Dans la série de Mir [44] on a noté 11 cas (12.1%) : 8 cas de LED soit 72.7%, 2 cas de maladie de Still soit 18.1% et un cas de sarcoïdose soit 9%.

Dans l'étude de Naito [40] on a noté 37 cas répartis comme suit : le rhumatisme polymyalgique dominait, il était présent dans 9 cas, la maladie de Still était notée dans 7 cas, la sarcoïdose dans 3 cas, la vascularite à ANCA et la polyarthrite rhumatoïde chez 3 patients chacune. Les 12 cas restants n'ont pas été détaillés.

### a) La maladie de Still de l'adulte

La maladie de Still de l'adulte est la principale cause responsable de FPI chez l'adulte jeune [66]. Même si des cas ont été rapportés chez des sujets âgés, la maladie de Still atteint préférentiellement le sujet de moins de 40 ans [65]. Le tableau associe une fièvre typiquement intermittente, souvent très élevée (41°C), à

prédominance vespérale, accompagnée d'arthralgies ou arthrites et d'une éruption cutanée discrète maculo-papuleuse contemporaine de la poussée fébrile [67,68]. La fièvre y prend volontiers une allure hectique, elle est épisodique dans environ un tiers des cas, elle peut être le seul signe avec des signes cutanés et articulaires très discrets [90]. L'intervalle libre entre deux poussées peut être important supérieur à un an [65]; Le retentissement sur l'état général est souvent important.

Les atteintes viscérales (cardiaques, pleuro-pulmonaires, hépatiques) ou hématologiques (CIVD ou syndrome d'activation macrophagique) qui sont parfois observées font toute la gravité de cette maladie tandis que les localisations articulaires menacent le pronostic fonctionnel [71].

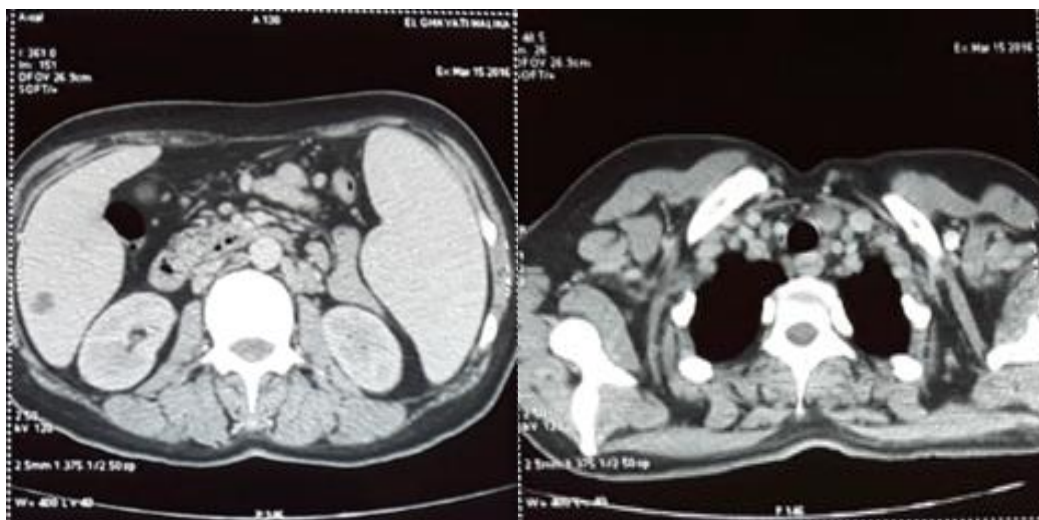
Certaines anomalies biologiques sont évocatrices : le syndrome inflammatoire est important avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, l'hyperferritinémie et la baisse de la fraction glycosylée de la ferritine inférieure à 20% est évocatrice mais inconstante [69,70].

Même si certaines présentations sont caractéristiques d'emblée [67], le diagnostic reste souvent un diagnostic d'exclusion [65] et il est parfois porté par excès dans une situation de fièvre intermittente prolongée [65]. Il est parfois préférable de parler de syndrome de Still dans une situation incertaine et qui correspond à un cadre d'attente ; Le diagnostic définitif n'étant porté qu'après un suivi évolutif.

Dans notre série 4 cas de maladie de Still ont été notés ce qui correspond à un pourcentage de 31% des maladies inflammatoires. Ce résultat est concordant avec celui de l'étude de Moutsinga [38] où la maladie de Still représentait 27% (4 sur 15 patients présentaient les 5 critères de Yamaguchi nécessaires pour retenir le diagnostic de la maladie de Still [156]). Ces pourcentages sont un peu plus élevés

par rapport à ceux retrouvés dans les études de Naito [40] et de Mir [44] où ils étaient respectivement de 19% (7 parmi 37 cas) et 18.1% (2 sur 11 patients).

Les 4 cas présents dans notre étude avaient tous présenté une AEG associée à des arthralgies/ myalgies ; une douleur abdominale a été noté chez un cas. Au bilan biologique de ces patients, on a noté une hyperleucocytose supérieure à 15000/mm<sup>3</sup>, un syndrome inflammatoire et une hyperferritinémie. Le bilan infectieux était négatif. Au bilan radiologique, une pleurésie était présente dans un cas, un syndrome tumoral abdominal dans 2 cas, abdominal et médiastinal dans un cas et un épanchement péricardique dans un cas. Le traitement se basait essentiellement sur les anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs. Parmi les 4 cas de notre série 3 avaient bien évolué sous traitement : corticoïdes (2 cas), corticoïdes plus AINS (1 cas). Dans le 4<sup>ème</sup> cas l'évolution sous corticoïdes et immunosuppresseurs était favorable au début. Elle a été marquée par la suite par une corticodépendance d'où l'instauration du protocole d'Actemra (anti IL6). La patiente avait bien évolué par la suite.



Figures 30,31 : TDM thoraco-abdominale montrant des ADP sus et sous diaphragmatiques, une SMG homogène à 20 cm, et de multiples lésions hépatiques (kystes biliaires).

**b) Le lupus érythémateux disséminé (LED)**

Le LED est une maladie auto-immune hétérogène qui peut impliquer de nombreux organes différents. Le diagnostic de LED repose sur des résultats cliniques et des paramètres sérologiques tels que les anticorps antinucléaires (AAN), en particulier les anticorps anti-ADNc [72].

Les différents symptômes cliniques ne se produisent pas toujours simultanément et peuvent se développer à n'importe quel stade de la maladie. La fièvre, la fatigue et l'arthralgie sont les symptômes non spécifiques les plus fréquents à l'apparition de la maladie (présents dans 90%); Un gonflement articulaire supplémentaire ou une «éruption cutanée du papillon», en particulier chez les femmes en âge de procréer, devrait réviser le LED [73]. L'arthrite récurrente chronique «en particulier des articulations des doigts» peut entraîner une déformation articulaire sans signes radiologiques d'érosion. Cette maladie articulaire déformante mais non destructive est appelée arthropathie de Jaccoud.

Les manifestations cutanées se produisent dans environ 75% et sont le premier signe dans un quart des cas [74]. Il s'agit le plus souvent d'une éruption érythémato-squameuse en aile de papillon dans 50%, ou de plaques érythémato-squameuse des zones photoexposées, plus rarement de lésions discoïdes, de lésions de vascularite, d'alopécie...

Environ 50% des patients atteints de LED développent une atteinte rénale [74]. La néphrite lupique est une néphrite glomérulaire, généralement avec une protéinurie et une érythrocytémie (en particulier des érythrocytes dysmorphiques) ainsi que des cylindres érythrocytaires dans les sédiments urinaires. La protéinurie doit être quantifiée dans un échantillon d'urine de 24 heures; La découverte d'une protéinurie supérieure à 0,5 g / jour est habituellement une indication pour la biopsie rénale. La révision de 2003 de la classification histologique de la néphrite

lupique distingue six formes (classe I à VI), qui nécessitent une stratégie de traitement différenciée [75, 76].

Les manifestations cardiovasculaires les plus répandues dans le LED comprennent l'endocardite Libman-Sacks, la péricardite ou la myocardite et l'artérite coronaire. L'apparition précoce d'une artériosclérose et les complications associées sont les principales causes de mortalité chez les patients atteints de LED [77].

La forme la plus fréquente d'atteinte pulmonaire est la pleurésie sèche ou humide (40 à 60%); La pneumonie lupique et la fibrose pulmonaire sont rares [73].

Le système nerveux central est affecté dans environ 15 à 50%, mais en raison de la faible spécificité et de la grande variabilité des symptômes, leur identification dans le cadre du LED se révèle souvent difficile [73,78]. Les manifestations neuropsychiatriques telles que les déficits cognitifs, la psychose, la dépression, les crises épileptiques, ainsi que les événements vasculaires (Ex : vascularite, thrombose artérielle / veineuse dans le cas d'anticorps antiphospholipides) et la neuropathie périphérique peuvent exister [78, 79].

Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), publiés pour la première fois en 1982 et révisés en 1997, peuvent être appliqués pour le classement du LED [80, 75, 81]. Quatre des 11 critères doivent être remplis pour retenir le diagnostic de LED. Comme 4 des critères comprennent les lésions mucocutanées, l'application des critères ACR sans analyse des autoanticorps peut entraîner une surestimation du LED [82, 73]. Par conséquent, le groupe des Cliniques collaboratrices internationales du Lupus systémique (SLICC) a élaboré un nouvel ensemble de critères de classification en 2012 [81] (Figure 22). Actuellement, les deux ensembles de critères (ACR et SLICC) sont souvent appliqués simultanément.

**Box 1**

Classification of SLE: the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)  
Classification Criteria\*

- **Clinical criteria**

- Acute cutaneous lupus erythematosus (including "butterfly rash")
- Chronic cutaneous lupus erythematosus (e.g., localized or generalized discoid lupus erythematosus)
- Oral ulcers (on palate and/or nose)
- Non-scarring alopecia
- Synovitis ( $\geq 2$  joints) or tenderness on palpation ( $\geq 2$  joints) and morning stiffness ( $\geq 30$  min)
- Serositis (pleurisy or pericardial pain for more than 1 day)
- Renal involvement (single urine: protein/creatinine ratio or 24-hour urine protein,  $>0.5$  g)
- Neurological involvement (e.g., seizures, psychosis, myelitis)
- Hemolytic anemia
- Leukopenia ( $<4000/\mu\text{L}$ ) or lymphopenia ( $<1000/\mu\text{L}$ )
- Thrombocytopenia ( $<100\,000/\mu\text{L}$ )

- **Immunological criteria**

- ANA level above laboratory reference range
- Anti-dsDNA antibodies
- Anti-Sm antibodies
- Antiphospholipid antibodies (anticardiolipin and anti- $\beta$  2-glycoprotein I [IgA-, IgG- or IgM-] antibodies; false-positive VDRL [Venereal Disease Research Laboratory] test)
- Low complement (C3, C4, or CH50)
- Direct Coombs test (in the absence of hemolytic anemia)

\*Modified (short form) after [9].

For classification as SLE, four criteria (at least one of them clinical and at least one immunological) have to be fulfilled or lupus nephritis has to be diagnosed histologically in the presence of ANA or anti-dsDNA antibodies. The SLICC criteria are not diagnostic criteria.

SLE, systemic lupus erythematosus

**Figure 32 : les critères de classification SLICC [81]**

Dans notre série le LED a été noté chez 4 patients soit 31% (dont un neurolupus), pourcentage situé entre 13% retrouvé dans la série de Moutsinga [38] et 72.7% retrouvé dans l'étude de Mir [44].

Les 4 cas de notre série avaient une symptomatologie différente. L'AEG était présente chez les 4 patients. Au bilan biologique on a noté une bicytopenie dans 3 cas, une lymphopénie dans 3 cas et une anémie macrocytaire associée à un taux diminué de vitamine B12 chez le patient présentant l'anémie de Biermer associée au LED. Ce patient avait bénéficié d'un myélogramme et d'une biopsie gastrique. L'hypocomplémentémie a été notée chez 3 patients et la positivité des AAN et anti DNA chez les 4 patients. Au bilan radiologique on a noté une pleurésie chez 2

patients et un épanchement péricardique minime chez 2 patients. Deux patients avaient bénéficié d'un traitement corticoïdes et 2 autres de l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. La vitamine B12 a été prescrite chez le patient ayant l'anémie de Biermer. L'évolution était favorable pour les 4 patients.

c) Autres maladies inflammatoires :

- La maladie de Behçet :

La fièvre est considérée comme étant relativement rare au cours de la maladie de Behçet. Toutefois, l'analyse des séries de la littérature et des cas cliniques isolés montrent que la fièvre est présente notamment en cas d'atteinte vasculaire ou neurologique [83]. La maladie peut se présenter sous la forme d'une FPI [84,85] avec des épisodes de rémission spontanée [65,87]. Une étude récente s'est intéressée spécifiquement aux épisodes de fièvres récurrentes au cours de la maladie de Behçet [86]. Les ulcères bucco-dentaires orientent vers la maladie de Behçet [118].

Dans notre série un cas a été répertorié soit 8% des maladies inflammatoires, contre 13% dans l'étude de Moutsinga [38]. Notre patient avait présenté des arthralgies/ myalgies en plus de l'AEG. L'examen avait objectivé une polyarthrite et une aphtose buccale. Au bilan biologique on a noté une bicytopenie plus lymphopénie, un syndrome inflammatoire et un taux de LDH supérieur à 400 UI/l. Les AAN et anti DNA étaient négatifs. Au bilan radiologique on a noté la présence d'un syndrome tumoral abdominal et des signes d'HTP. L'évolution était favorable sous corticoïdes.

- La sarcoïdose :

La sarcoïdose peut se présenter sous la forme d'une FPI avec parfois des pics fébriles intermittents notamment dans les formes systémiques « hématopoïétiques » avec atteinte médullaire et splénique. La fièvre est également présente au cours du syndrome de Löfgren, et dans les formes articulaires aiguës [69]. La sarcoïdose peut

aussi être responsable de FPI dans sa forme extra-pulmonaire [96]. Si la fièvre est associée à une cholestase anictérique dont la cause échappe à l'enquête initiale, l'indication d'une ponction biopsie hépatique doit être discutée

Dans notre série un cas de sarcoïdose a été retrouvé soit 8% des maladies inflammatoires, valeur proche de celle notée dans les études de Naito [40] et de Mir [44] avec respectivement 8% et 9%. Dans la série de Moutsinga [38] la sarcoïdose était présente dans 13% des cas.

Il s'agissait dans notre étude d'une femme de 25 ans ayant présenté une dyspnée et une hémoptysie associées aux arthralgies/ myalgies et chez qui, une polyarthrite, un érythème noueux ont été notés à l'examen physique. Au bilan biologique étaient présents une lymphopénie, un syndrome inflammatoire important et un taux d'ECA élevé. Les bilans phosphocalcique et hépatique étaient normaux, le bilan phtysiologique était négatif. Au bilan radiologique était présent un syndrome tumoral médiastinal et abdominal. L'évolution était spontanément favorable.

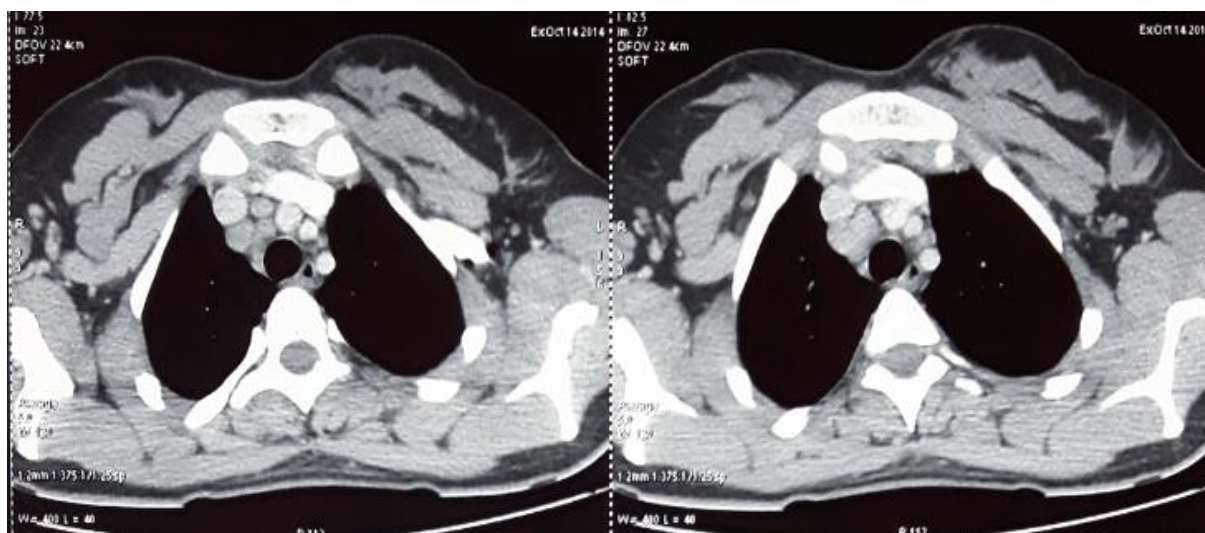


Figure 33: TDM thoracique montrant une polyadénopathie médiastino-hilaires.



- La maladie de Takayashu :

La maladie de Takayashu intéresse surtout la femme jeune et peut se manifester à la phase pré-occlusive par un tableau fébrile ou un syndrome inflammatoire chronique ; la présence d'une aortite sur la TDM thoracique peut orienter le diagnostic [95].

Un cas a été répertorié dans notre série soit 2% des maladies inflammatoires.

- La maladie de Horton :

Dans le cadre des vascularites, les formes fébriles pures de la maladie de Horton représentent 5 à 10 % des cas et jusqu'à plus de 40 % en médecine interne. Leur fréquence après 55 ans justifie la biopsie de l'artère temporale assez tôt dans les investigations d'une FPI [88-89].

- Les fièvres auto-inflammatoires :

Représentent une étiologie de fièvres intermittentes dont la fréquence reste à déterminer au sein des FPI, car elles sont récemment individualisées et caractérisées, elles ont souvent un caractère intermittent [91,92].

- La chondrocalcinose articulaire :

Chez le sujet âgé, la chondrocalcinose articulaire peut se révéler par des poussées fébriles avec des manifestations articulaires au second plan (intérêt des radiographies des poignets et genoux) [93].

- Autres :

✓ Dans notre série ont été notés : un cas d'adénite réactionnelle et un cas de thyroïdite.

✓ Dans l'étude de Moutsinga [38] ont été notés : 2 cas de RAA, 2 cas de maladie périodique et un cas de syndrome de Gougerot Sjogren.

✓ Dans l'étude de Naito [40] on avait retrouvé : le rhumatisme polymyalgique chez 9 patients, la polyarthrite rhumatoïde chez 3 patients et la vascularite à ANCA chez 3 patients.

Tableau 35 : liste non exhaustive des principales étiologies inflammatoires des FPI

[10]

Liste non exhaustive des principales étiologies de *fever of unknown origin* (FUO).

*Non exhaustive list of the main aetiologies of FUO.*

---

*Vascularites*

Maladies de Horton, artérite de Takayasu, périartérite noueuse et micropolyangéite, maladie de Wegener, cryoglobulinémie et autres vascularites. . .

*Collagénoses*

Lupus érythémateux disséminé, spondylarthrite ankylosante, maladie de Behçet, syndrome de Sjögren, maladie de Still, polymyosites, polyarthrite rhumatoïde, polychondrite,

*Granulomatoses et maladies inflammatoires du tube digestif*

Sarcoïdose, maladie de Crohn, colites ulcérées, rectocolite hémorragique, thyroïdite subaiguë de De Quervain

*Maladies auto-inflammatoires*

Fièvre méditerranéenne familiale, syndrome d'hyper IgD, syndrome PFAPA ou syndrome de Marshall (*periodic fever*, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis), syndrome de *TNF-receptor-associated periodic syndrome* (TRAPS), syndrome de Muckle-Wells

*Autres*

Fasciite à éosinophiles, syndrome de Felty, maladie de Kawasaki de l'adulte, fibroses rétropéritonéales

---

Tableau 36 : les causes inflammatoires des FPI récurrentes [94]

**Causes inflammatoires de fièvres récurrentes.**

---

*Causes fréquentes*

Maladie de Still de l'adulte  
Maladie de Behçet

*Causes rares*

Polychondrite atrophiante  
Maladie de Horton  
Lupus érythémateux systémique  
Spondyloarthrites  
Chondrocalcinose articulaire  
Sarcoïdose  
Maladie de Crohn

*Causes exceptionnelles*

Vascularites à ANCA  
Périartérite noueuse  
Maladie de Takayasu  
Syndrome de Kikuchi-Fujimoto

---

## E- Les pathologies tumorales

La fréquence des causes tumorales observée dans les séries récentes a diminué [1,46,63], représentant moins de 15 % des causes en Europe. Les cancers les plus surreprésentés sont les cancers hématologiques (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens), les sarcomes, ainsi que les tumeurs solides du foie, du rein, du cerveau, du colon et du pancréas. Les cancers diagnostiqués sont plus souvent métastasés et de plus mauvais pronostic. D'autres hémopathies peuvent être responsables de FPI [99], les myélomes [100], les myélodysplasies [101], les histiocytoses et des affections plus rares comme la maladie de Castelman [102], le syndrome de Kikushi [102,103] et le syndrome de Schnitzler [104].

Une perte de poids significative, en particulier si accompagnée d'une anorexie précoce, est une caractéristique des FPI malignes [114,115,117]. Le prurit de bain post-chaud suggère un trouble néoplasique [114,115,116,117]. Une FPI néoplasique devrait être envisagée chez ceux ayant des antécédents d'adénopathie ou de malignité.

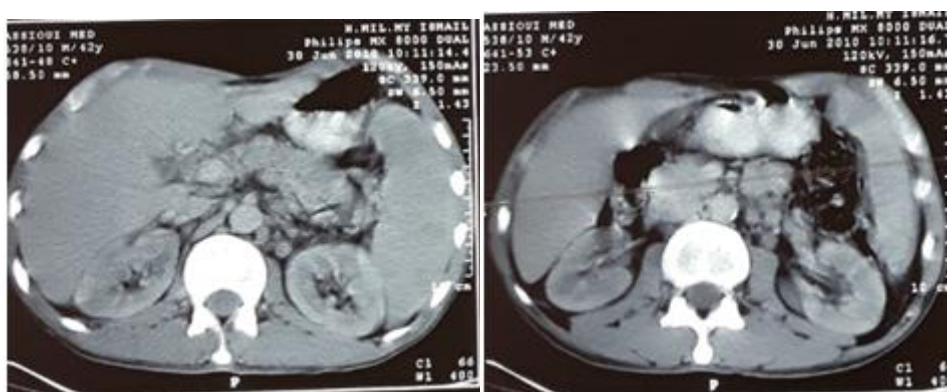
### a) Les lymphomes malins

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et, plus rarement les lymphomes malins Hodgkiniens (LMH), sont souvent responsables d'une FPI [105]. Ils doivent être redoutés chez le patient jeune et sont de diagnostic parfois difficile, notamment en l'absence d'adénopathies périphériques ou profondes.

Les lymphomes restent une préoccupation constante. Lorsqu'une fièvre accompagnée d'adénopathies régresse spontanément, la tentation est grande de porter par excès un diagnostic d'infection virale. Toutefois, ce type de profil lorsqu'il récidive, parfois sur plusieurs semaines ou mois, peut être révélateur d'un lymphome hodgkinien ou non [94] ; présentation clinique décrite autrefois sous le terme de fièvre récidivante de Pel-Ebstein [65]. L'ancienneté de la fièvre n'est pas un

argument contre une pathologie tumorale ; une fièvre peut évoluer plusieurs mois avant le diagnostic de maladie de Hodgkin ou de lymphome. Les lymphomes de localisation purement splénique ou intravasculaire sont de diagnostic difficile [71,110]. La lymphadénopathie angioimmunoblastique peut également évoluer sur un mode récurrent, spontanément résolutif [111].

Dans notre série 4 cas de lymphomes ont été notés (soit 67% des pathologies néoplasiques) : 2 LMNH, 1 LMH et 1 LMH compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique. 2 cas avaient présenté une évolution favorable sous chimiothérapie, 1 patient était décédé et l'autre était perdu de vue. La fréquence retrouvée était proche de celle de l'étude de Naito [40] qui est de 61.5% (8 cas). Dans l'étude de Mir [44] les lymphomes représentaient 54% (6 cas) des pathologies néoplasiques. Dans l'étude de Moutsinga [38] seulement un cas a été noté soit 3.8% des affections néoplasiques. Il s'agissait d'un cas de LMNH.



Figures 34,35 : TDM abdominale montrant une SMG modérée homogène et des ADP sus mésocoliques rétropéritonéales dans un cas de LMNH

b) Autres

Les autres hémopathies malignes peuvent être à l'origine de fièvre récurrente, notamment le myélome [100], les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques et notamment la leucémie myélomonocytaire chronique. Certains syndromes myélodysplasiques du sujet âgé peuvent se révéler par des fièvres récidivantes souvent associées à des arthralgies avec peu d'anomalies à l'hémogramme justifiant la réalisation d'un myélogramme systématique avec cytogénétique [99].

Chez le sujet de moins de 40 ans, il est rare, en dehors du cancer du rein, qu'une tumeur solide se révèle par une FPI. Un cancer du côlon peut également se manifester par une FPI [106]. Il doit être évoqué chez l'adulte jeune en cas d'hérédité familiale : cancer du côlon chez un des parents avant l'âge de 50 ans, cancer colique familial lié au gène HNPCC.

Dans les séries historiques, les cancers responsables de FPI étaient essentiellement représentés par les cancers du rein et du foie. Ces tumeurs sont actuellement diagnostiquées rapidement du fait de la réalisation précoce dans cette situation d'une imagerie abdominale (échographie, tomodensitométrie). Le cancer du côlon reste par contre une cause possible de fièvre prolongée, y compris récurrente, essentiellement chez les sujets âgés, ce qui justifie la lecture (ou la relecture) attentive de la tomodensitométrie abdominale (en s'intéressant aux organes creux) et l'intégration de la coloscopie totale dans la procédure diagnostique de ces fièvres, même en l'absence d'élément d'orientation [112]. La coloscopie sera d'autant plus justifiée s'il existe des éléments d'orientation (antécédent personnel de polype, antécédent familial de cancer colique, rectorragies négligées par le patient, carence martiale) [113].

Des tumeurs plus rares, telles que des sarcomes des parties molles, parfois de très petite taille, touchant en particulier la femme jeune, peuvent être responsables d'une fièvre ou d'un syndrome inflammatoire isolés ; la TEP au 18-FDG y trouve une indication de choix [107].

Les pseudotumeurs inflammatoires (PTI) sont des formations tissulaires ubiquitaires touchant par ordre décroissant de fréquence le poumon, le foie et l'orbite. Une fièvre persistante est fréquente, surtout dans les localisations hépatiques, associée à une altération de l'état général et à des douleurs de l'organe concerné [108]. Histologiquement, les PTI se présentent comme une infiltration dense et diffuse de cellules inflammatoires à prédominance plasmocytaire au sein d'un tissu fibreux. Les PTI ganglionnaires partagent avec les autres PTI la présentation clinique : la fièvre est présente dans 50 % des cas, et parfois isolée. Au plan histologique, il s'agit d'une prolifération cellulaire de cellules fusiformes de nature myofibroblastique associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe [109].

Dans notre série on a noté 2 cas de leucémie. Ils avaient bien évolué sous chimiothérapie. Dans l'étude de Mir [44] la leucémie était présente chez 3 cas soit 27.2%, le carcinome rénal chez un cas soit 9% et le cancer colique chez un cas soit 9% aussi. Dans l'étude de Naito [40] 2 cas de maladie de Castleman ont été notés. Dans l'étude de Moutsinga [38] ont été répertoriés un cas d'érythroleucémie et 3 cas de cancers solides (un carcinome épidermoïde bronchique avec métastases surrénaliennes, un cancer du sein opéré avec métastases ganglionnaires médiastinales et un envahissement médullaire d'un adénocarcinome bien différencié).

# CONCLUSION

Les FPI restent donc un chapitre complexe de la médecine malgré les progrès des moyens diagnostiques.

Une étape clinique minutieuse est nécessaire dans la prise en charge des patients présentant une FPI. En effet il faudra réévaluer régulièrement le patient (pendant les périodes de fièvre et les périodes de l'apyrexie) à la recherche de pistes d'investigations. La prescription raisonnée des examens complémentaires et l'analyse critique sont également deux étapes primordiales dans l'enquête étiologique.

Les trois principales catégories étiologiques sont : les pathologies infectieuses, les pathologies inflammatoires et les néoplasies.

L'échec diagnostique, malgré la réalisation d'examens pertinents est une réalité rapportée dans plusieurs séries des différentes régions du monde.



# RÉSUMÉS

## RÉSUMÉ

### Introduction

La fièvre prolongée inexpliquée est définie comme étant une fièvre supérieure à 38,3°C documentée à au moins 2 mesures, évoluant depuis plus de 3 semaines et dont le diagnostic n'est pas établi malgré les investigations complémentaires réalisées pendant trois jours d'hospitalisation ou trois consultations externes.

### Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective regroupant 47 patients hospitalisés pour fièvre au long cours dans le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Cette étude s'étale sur une période de 8 ans allant de 2009 à 2016.

### Résultats

L'âge moyen de nos patients était de 41,04 ans +/-17ans avec un sexe ratio (Hommes/Femmes) de 1.12. Le délai moyen de consultation était de 48 jours.

Les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques étaient présents chez 31 patients, dominés par une prise médicamenteuse dans 30 cas suivi du contagage tuberculeux dans 22 cas.

Les signes fonctionnels étaient dominés par les manifestations générales constatées chez 38 patients, suivi des manifestations digestives dans 16 cas, et des manifestations neurologiques et ORL qui étaient présentes chez 16 patients également.

Les principaux signes physiques étaient représentés par un syndrome tumoral chez 16 patients, et une atteinte cutanée chez 9.

Les examens complémentaires qui avaient permis de poser le diagnostic étiologique des FLC étaient par ordre de fréquence : la biopsie ganglionnaire dans

19 %, les sérologies et le bilan immunologique dans respectivement 15% et 11 %, le myélogramme + frottis sanguin dans 8 %, la Biopsie ostéo-médullaire et la tomодensitométrie abdomino-pelvienne (TDM TAP) dans 4 % chacune. La rentabilité de la TDM TAP était jugée excellente dans la mesure où elle avait permis d'établir ou d'orienter le diagnostic dans 34%.

Dans notre série les étiologies de FLC étaient dominées par les causes infectieuses retrouvées dans 27 cas dont 15 cas de tuberculose, puis les maladies inflammatoires dans 13 cas, et en dernier lieu les néoplasies retrouvées dans 6 cas. Un cas d'origine indéterminée a été noté.

### Conclusion

La FLC représente encore un défi diagnostique pour les spécialistes en médecine interne, malgré le progrès des techniques médicales.

## ABSTRACT

### Introduction

Prolonged unexplained fever is defined as a fever greater than 38.3 °C on at least 2 measures, lasting longer than 3 weeks and whose diagnosis is not established despite an evaluation of at least three outpatient visits or three days in inpatient care.

### Materials and methods :

This is a retrospective study of 47 patients admitted to the medical department, Moulay Ismail Military Hospital in Meknes over a period of 8 years, from 2009 until 2016, for fever of unknown origin.

### Results:

The median age was 41.04 years +/- 17 years. The sex ratio (Men / Women) was 1.12.

The median duration from fever onset to evaluation was 48 days. Medical, surgical and toxic antecedents were present in 31 patients, dominated by medications in 30 cases and tuberculosis in 22 cases.

The functional signs were dominated by general manifestations observed in 38 patients, followed by digestive manifestations in 16 cases, neurological and ORL manifestations which were present in 16 patients as well.

The main physical signs were tumor syndrome in 16 patients, and skin lesions in 9 patients.

The investigations that led to the etiology of FOU were listed in order of frequency: lymphonode biopsy in 19%, serology and immunological assessment in respectively 15% and 11%, the myelogram + blood smear in 8%, osteo-medullary

biopsy and abdomino-pelvic scanner in 4% each one. The profitability of the scanner was considered excellent in so far that it made it possible to establish or direct the diagnosis in 34%

In our series the aetiologies of FUO were dominated by infectious diseases in 27 cases, of which 15 cases of tuberculosis, then inflammatory diseases in 13 cases, and finally the neoplasias found in 6 cases. A case of undetermined origin was noted.

#### Conclusion :

The FUO remains a diagnostic challenge for internal medicine specialists, despite the advances in medical techniques.

## مطى

### مقدمة

تولد مى غوال مور ةلفرة طويلة نهل مى تزيد على 38.3 درجة مئوية فى ناسبتين على لقل والى تستمر لمدة أكثر من أقاربىع ، ولم يتم تشخيصها على الرغم من تنقييد المرضى خلال لثلاثاء من العلاج لاستشفائى أو ثلاثاء من التشخيص الذرى.

### المواد والطرق:

هذه الدراسة استعدا لىتمش مل 47 مريضاً فى مستشفى لمدى الطويل فى قسم الطب الباطنى فى مستشفى العسكرى لابل ماعيل فى كنة. متهذه الدراسة على مدى 8 سنوات من عام 2009 إلى عام 2016.

### النتائج:

متوسط عمر المرضى هو 41.04 سنة (+/- 47) مع نسبة الجنس (كور / إنة) 1.12. ومتوسط الوقت للاستشارة الطبية هو 48 م. وكان 31 مريضاً دوى سواقى طبية جراحية سوامته من عليها لادوية فى 30 حالة وعدوى السل فى 22 حالة.

الأعضاء الوظيفية من عليها لالأعضاء العامة التى لوحظت فى 38 مريضاً قلىها أعطال الجهاز الهضمى فى 16 حالة و أعطال الجهاز العصى ولأفوالد نجرة فى 16 حالة.

العلا ملت الجسدية لىسببنا نقى لاز مة م فى 16 حالة قلىها علا ملتجلديه فى 9 مالات. الاختبارات الإضافة التى ساعدت على تشخيص سببالد مى الترتيب لىتمش لىمفافية فى 19% ، لأمصال والتقى لم مناعى على التوالى فى 15 و 11% مىلوغوا م + مسحلل م فى 8% لىتمش لىمفافية العظمى لىماسح الضوى فى 4% لىتمش م. لىتمش دودلية ماسح لىمفافية مة بحى مكن مقأ كى دأ وتوجيه التشخيص فى 34% .

فى استنا سبط على سبباللدى لىمفافية طويلة ، لأمصال معدية التى وجدت فى 27 حالة ، لأمصال لىمفافية فى 13 حالة ، ولأورام فى 6 مالات. فى نهل لىتمش نال مة من أصل غر موف.

### استنتاج

لأز اللاد مى لىمفافية طويلة غوال مة مة لىتمش لىمفافية لىمفافية فى الطب الباطنى ، على الرغم من لىتمش فى التكنولجى الطبية

# REFERENCES

1. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al.

From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues.  
ArchIntern Med. 2003;163(9):1033-1041

2. Zenone T.

Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital.

Scand J Infect Dis. 2006;38(8):632-638.

3. Durack DT, Street AC.

Fever of unknown origin—reexamined and redefined.

Curr Clin Top Infect Dis. 1991;11:35-51

4. Goto M, Koyama H,

Takahashi O, Fukui T. A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever.

Intern Med. 2007;46(1):17-22.

5. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D.

Fever of unknown origin in adults: 40 years on.

J Intern Med. 2003;253(3):263-275.

6. Molavi A, Weinstein L.

Persistent perplexing pyrexia. Some comments on etiology and diagnosis.

Med Clin North Am. .1970;54:379-396

7. Cunha BA.

Fever of unknown origin. Infect

Dis Clin North Am.1996;10:111-128

8. Petersdorf RG, Beeson PB.

Fever of unexplained origin: report of 100 cases.

Medicine .1961;40:1-30.



9. The American Journal of Medicine,  
Vol 128, No 10, October 2015

10. E. Vidal et al. /  
Médecine Nucléaire 33 (2009) 522–532 523

11. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C.  
Fever of unknown origin.  
Clin Med 2015;15:280–4.

12. owiak, P. A.; S. S. Wasserman, M. M.  
Levine (1992-09-23). "A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the  
normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich"  
(<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/268/12/1578>). JAMA 268

13. (<http://www.webmd.com/a-to-z-guides/body-temperature>)

14. Kelly GS.  
"Body temperature variability (Part 2): masking influences of body  
temperature variability and a review of body temperature variability in disease".  
Altern Med Rev 12 (1): 49–62. PMID 17397267. (March 2007)

15. Kelly G .  
"Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature  
and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging".  
Altern Med Rev 11 (4): 278–93. PMID 17176167. (December 2006).

16. Poubeau  
<http://cddb.fr/file/frontend/2016/09/P2-UE6-Poubeau-S%C3%A9miologie-de-la-fi%C3%A8vre2092016.pdf>

17. [<http://cdbl.fr/file/frontend/2016/09/P2-UE6-Poubeau-S%C3%A9miologie-de-la-fi%C3%A8vre2092016.pdf>]
18. Dodd SR, Lancaster GA, Craig JV, Smyth RL, Williamson PR  
"In a systematic review, infrared ear thermometry for fever diagnosis in children finds poor sensitivity". J Clin Epidemiol 59 (4): 354–7. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.10.004. PMID 16549256. (April 2006).
19. Purves et al; Hobson et al .  
D'après neuroscience 1998.
20. BOURRILLON A.  
Savoir prescrire les antipyrétiques chez le nourrisson.  
Rev Prat Paris 1990 ; 111 : 11–16.
21. Modified from Gurtner C, Paul O, Bissonnette B:  
Temperature regulation: physiology and pharmacology. In Bissonnette B, Dalens B, editors:  
Pediatric anesthesia: principles and practice, New York, 2002, McGraw-Hill.)
22. [http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id\\_article=75](http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=75)
23. SEBBAG H.  
Physiopathologie de la fièvre.  
Rev Med Vét, 1994 , 145, 6, 433–447.
24. COCEANI F.  
Prostaglandins and fever : facts and controversies. In : Fever : basic mechanisms and management.  
Ed by MACKOWIAK P. New-York: Revan press, 1991, 59–70.

25. S Silbernagl , F Lang.

Température, énergie in Stefan Silberbagl, Florian Lang.

Atlas de poche de physiopathologie (Médecine-Sciences, Flammarion) 2002; 20-1.

26 Mieusset R., Bujan L., Mansat A., Pontonnier F.

.Hyperthermie scrotale et infécondité masculine [archive].

Progrès en urologie.1992, vol. 2, no1, p. 31-36.

27. V Fattorusso, O Ritter.

La fièvre in V Fattorusso, O Ritter. Vademecum clinique du diagnostic au traitement (Masson)

15e édition 1998 ; 284-5.

28.<http://poupyk.over-blog.com/article-5871424.html>

29.<http://definitionlafievremutuelle.e-monsite.com>

30. S Silbernagl, A Despopoulos.

Equilibre et thermorégulation in .

Atlas de poche de physiologie (Médecine Sciences Flammarion) 3<sup>e</sup> édition 2001 : 222-5.

31.<https://semiologie.wordpress.com/2007/08/31/etude-semiologique-de-la-fievre>

32. Valid XHTML and CSS, Powered by Joomla! .

Joomla templates by SG web hosting, ) .promo2007-2010

33 . Zhiyong Z, Bingjun L, Xiaojun L, Xinjian F, Ping F, Wenya W.

Fever of unknown origin: a report from China of 208 cases.

Int J ClinPract 2003; 57: 592-596.

34 . Zamir D, Leibovitz I, Polychuck I, Reitblat T, Weiler Z, Zamir C.

Fever of unknown origin in Israel.

ActaClinBelg 2003; 58:356–359.

35 .Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, Aktuglu Y.

Fever of unknown origin in Turkey.

Infection 2003; 31:417–420.

36 . Liu KS, Sheng WH, Chen YC, Chang SC, Hsieh WC.

Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan.

J Microbiol Immunol Infect 2003; 36:243–247.

37 . Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dundar IH.

Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year period of study. J Infect 2004; 48:81–85.

38. Moutsinga Moussadji Armelle Doris.

Fièvre au long cours chez l'adulte, étude rétrospective d'une série de 101 cas dans un service de médecine interne 2005.

39. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay R, Paul R, Roy D.

Etiological study of fever of unknown origin in patients admitted to medicine ward of a teaching hospital of Eastern India.

J Global Infect Dis 2011;3:329–33.

40. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, et al.

Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study.

BMJ Open 2013;3:e003971. doi:10.1136/bmjopen-2013- 003971

41.Hu Y, Lu H, Zhang Y, Jiang W, Yin Y, Pan X, et al.

Fever of unknown origin: revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital.

Biosci Trends 2008;2:44–6.

42.Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes.

Eur J Intern Med 2010;21:137-43

43.Ali-Eldin FA, Abdelhakam SM, Ali-Eldin ZA.

Clinical spectrum of fever of unknown origin among adult Egyptian patients admitted to Ain Shams University Hospitals: a hospital based study

. J Egypt Soc Parasitol 2011;41:379-86.

44. Mir T, Nabi Dhobi G, NabiKoul A, Saleh T.

Clinical profile of classical fever of unknown origin (FUO). Casp J

Intern Med 2014;5:35-9

45. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Vital-Durand D, Rousset H, et al. Yield

of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin.

Arch Intern Med 2009;169:2018-23

46. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol.

Medicine (Baltimore) 2007;86:26-38.

47.Ergönül O, Willke A, Azap A, Tekeli E.

Revised definition of "fever of unknown origin": limitations and opportunities.

J Infect 2005;50:1-5.

48.Prabath Kumar D, Arun Kumar D, Rajeshwari K, Neeharika D, Sindhu G, Sreevidya B.

Fever of unknown origin (FUO): evolution of case definition, changing aetiological spectrum.

J Clin SciRes 2016;5:33-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.15380/2277-5706.JCSR.15.082>.

49. Alt H, Barker M. Fever of Unknown Origin.

JAMA 1930;94:1457-61.

50. PH Kazanjian.

Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals.

ClinInfec Dis 1992; 15: 968-73

51. EM de Kleijn, JP Vandenbroucke, JWM Meer.

Fever of unknown origin (FUO). A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria.

Medicine 1997; 76: 392-400.

52. American College of Cardiology. :

Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. (Recommandations nord-américaines 2008 ACC/AHA. Mise à jour des recommandations 2006). Circulation

2008; 118 : e523-661 ; Journal of the American College of Cardiology 2008 ; 52 : e1-142.

53. Société européenne de cardiologie. :

Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis new version 2009. European Heart Journal.2009 ; 30 (19) : 2369-2413.

54. Société européenne de cardiologie. :

Guidelines on the management of valvular heart disease European Society of cardiology. EuropeanHeart Journal. 2007 ; 28 (2) : 230-268.

55. Société française de cardiologie. :

Recommandations de la Société française de cardiologie 2005 concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèses valvulaires.

Archives des Maladies du C ur et des œ Vaisseaux. 2005 ; 98 (2) (suppl) : 5-61

56. [http://www.medecine.ups-](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_92_Infection_Osteoarticulaire_Discospondylite.pdf)

[tlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13\\_Item\\_92\\_Infection\\_Osteoarticulaire\\_Discospondylite.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_92_Infection_Osteoarticulaire_Discospondylite.pdf)

57. JC Piette, B Weschler.

Fièvres au long cours de l'adulte in P Godeau, S Herson, JC Piette. Traité de Médecine interne (Médecine-Sciences, Flammarion)

4<sup>e</sup> édition 2004 ; 112-20

58. N Hara, H Koite, S Ogino.

Application of serum PSA to identify acute bacterial prostatitis in patients with fever of unknown origin.

The prostate 2004; 60: 282-8

59. Manfredi R, Calza L, Chiodo F.

Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with fever of unknown origin: a 3-year prospective survey.

Infection 2006;34:87-90

60. De Jaureguiberry JP, Harlé JR, Carli P, Durand JM, Weiller PJ, Chagnon A.

L'infection spontanée à cytomégalovirus.

Conc Med 1991;113:859-67.

61. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME.

Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. Virol J 2008;275:47.

62. Kahn J, Walker BD.

Acute human immune deficiency virus type-1.

N Engl J Med 1998;339:33-40.

63. : J.-B. Baillière,

Med 90156x1878x29x0187 XXII. Fièvre rémittente à rechutes - Archives de médecine navale 19e siècle. Revue : Archives de médecine navale, 1878, n° 29.

Edition : Paris : J.-B. Baillière, 1878. Cote : 90156x1878x29

64. T. Carmoi , G. Grateau , M. Billhot , G. Dumas , L. Biale , G. Perrot , J.-P. Algayres / La Revue de médecine interne 31 (2010) 838–845

65. Knockaert DC.

Recurrent fevers of unknown origin.

Infect Dis Clin N Am 2007;21:1189–211.

66. Zenone T.

Fever of unknown origin in rheumatic diseases.

Infect Dis Clin N Am 2007;21:1115–235.

67. Crispin JC, Martinez-Banos D, Alcocer-Varela J.

Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin.

Medicine 2005;84:331–7.

68. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H, et al.

Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease.

Clin Rheumatol 2003;22:89–93

69. Hachulla E.

Fièvre intermittente symptomatique des maladies inflammatoires.

Rev Prat 2002;52:160–6

70. Pouchot J, Arlet JB.

La maladie de Still de l'adulte.

Med Ther 2007;13:79–88.

71. T. Carmoi, G. Grateau, M. Billhot, G. Dumas, L. Biale, G. Perrot, J.-P.

Algayres / La Revue de médecine interne 31 (2010) 838–845



72. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al.  
Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus.  
Medicine (Baltimore) 1993;72:113–124.
73. Fischer-Betz R, Herzer P, Schneider M.  
Systemischer Lupus erythematosus. [Systemic lupus erythematosus] Dtsch Med Wochenschr.  
2005;130:2451–2458.
74. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al.  
Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis.  
Ann Rheum Dis. 2012;71:1771–1782.
75. Deutsche Gesellschaft für  
Rheumatologie e. V. – Diagnose  
& Klassifikation. [www.dgrh.de/kriterienassessments.html](http://www.dgrh.de/kriterienassessments.html).  
(last accessed on 19 March 2015)
76. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al.  
The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.  
J Am Soc Nephrol. 2004;15:241–250.
77. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M.  
Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen Lupus erythematosus. Changes in mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus [Z Rheumatol.  
2011;70:480–485

78. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al.

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs.

Ann Rheum Dis. 2010;69:2074–2082

79. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al.

European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies.

Ann Rheum Dis. 2010;69:1269–1274

80. Hochberg MC.

Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum. 1997;40

81. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al.

Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum. 2012;64:2677–2686.

82. Kuhn A, Aberer E, Barde C.

LeitlinienKutaner Lupus Erythematosus (Entwicklungsstufe 1): DermatologischeQualitätssicherung. In: Korting H, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W, et al., editors. Leitlinien und Empfehlungen. Berlin:

ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009. pp. 214–257.

83. Seyahi E, Melikoglu M, Arman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al.

Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients.

Medicine 2012;91:35–48.

84. Erkek E, Ayaslioglu E.

Fever of unknown origin as the initial presenting sign of Behçet disease.

Scand J Infect Dis 2006;38:829–30.

85. Gotfried M, Jutrin H, David M. Behçet

et's disease preceded by fever of unknown origin. Arch Intern Med 1985;145:1329.

86. Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S, Yazici H. Fever in Behçet's syndrome.

Clin Exp Rheumatol 2013;31:S64–7

87. Hot A, Pérard L, Coppéré B, Rousset H, Vital-Durand D, Girard-Madoux MH, et al.

Diagnostic étiologique des fièvres récurrentes à l'âge adulte : à propos de 95 observations.

Rev Med Interne 2006;27:S289.

88. Hamidou MA, Batard E, Trewick D, Masseau A, Moreau A, Agard C, et al.

Silent versus cranial giant cell arteritis. Initial presentation and outcome of 50 biopsy-proven cases.

Eur J Intern Med 2005;16:183–6.

89. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, Llorca J.

Giant cell arteritis without clinically evident vascular involvement in a defined population.

Arthritis Rheum 2004;51:274–7.

90. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al.

Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease.

Medicine 2002;81:194–200

91. Delpech M, Grateau G.

Genetically determined recurrent fevers.

Curr Opin Immunol 2001;13:539–42.

92. Tchernitchko D, Moutereau S, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Lacombe C, et al.

MEFV analysis is of particularly weak diagnostic value for recurrent fevers in western Europe ancaucasian patients.

Arthritis Rheum 2005;11:3603–5.

93. Rousset H.

Fièvres intermittentes : pour la pratique.

Rev Prat 2002;52: 176–9

94. Zenone T.

Démarche diagnostique des fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte.

Rev Med Interne (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.010>

95. Hamidou M, Buzelin F, Bourrelle A.

Artérite de Takayasu révélée par une fièvre prolongée et une péliose hépatique.

Rev Med Interne 2001;22:99S.

96. Parra Alcaraz R, LuqueMárquez R, de Alarcón González A, PachónDíaz J. Extrapulmonary sarcoidosis as the etiology in a patient with fever of unknown origin.

Rev ClinEsp 2004;204:44–5

97. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al.

Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990–2006.

Med SciMonit 2007;13:CR318–22.

98. Sorensen HT, Møller M, Skriver MV, Johnsen SP, Norgaard P, Olsen JH, et al.

Fever of unknown origin and cancer: a population-based study.

Lancet Onco 2005;6:851–5.

99. Cador-Rousseau B, Cazalets-Lacoste C, Grosbois B.

Fièvres intermittentes d'origine néoplasiques.

Rev Prat 2002;52:145–7.

100. Mueller PS, Terrell C, Gertz MA.

Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases.

ArchIntern Med 2002;162:1305-9

101. Cunha BA, Hamid D, Krol D, Eisenstein L.

Fever of unknown origin due to preleukemia/myelodysplastic syndrome: the diagnostic importance of monocytosis with elevated serum ferritin levels.

Heart Lung 2006;35: 277-82.

102. Hirschmann JV.

Fever of unknown origin in adults.

Clin Infect Dis 1997;24:291-302.

103. Boula AM, Bizakis JG,

Tsirakis GE, Chimona TS, Stathopoulos EN, Alexandrakis MG. Kikuchi's disease: a benign cause of fever and cervical lymphadenopathy.

Eur J Intern Med 2005;16:356-8.

104. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E.

The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature.

Medicine 2001;80:37-44

105. Markman M.

Fever of unknown origin and cancer: a clinically meaningful association

Lancet Oncol 2005;6:821-2

106. Lecoules S, Corberand D, Billhot M, Zyani M, Jamet-Anselme E, Algayres JP. Fièvre révélatrice d'un cancer colique : 13 observations.

Rev Med Interne 2006;27:S290.

107. Granel B, Serratrice J, Andrac-Meyer L, Ene N, Rodriguez F, Bonardel G, et al.

Diagnostic difficile d'un liposarcome infraclinique responsable d'une fièvre au long cours : « petite tumeur, grande inflammation ».

Rev Med Interne 2003;24:819-23.

108. Epaulard O, Fabre M, Barnoud R, Massot C.

Fièvre prolongée révélatrice d'une pseudotumeur inflammatoire rénale.

Rev Med Interne\$ 2000;21:889-92.

109. Coutant G, Lecoules S, Desramé J, Camparo P, Gros P, Rapp C, et al.

Pseudotumeur inflammatoire ganglionnaire.

Rev Med Interne 2005;26:242-6

110. Fozza C, Bonfgli S, Conti M, Dore F,

Longinotti M. Long-lasting fever of unknown origin preceding the diagnosis of intravascular lymphomatosis: a further case stimulates some remarks.

Am J Hematol 2003;74:211-3

111. Vidal E.

Fièvres récurrentes non génétiques.

Rev Med Interne 2006;27: S261-3

112. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ.

Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature.

Medicine 1993;72:184-96

113 . Lecoules S, Carmoi T, Klotz C, Rapp C, Perrot G, Galeano C, et al.

Fièvre révélatrice d'un cancer colique : 11 observations.

Rev Med Interne 2013;34:136-40

114. Wang C, Armstrong D. Neoplastic diseases. In: Murray HW, ed.

Fever of Undetermined Origin.

Mount Kisco, NY: Futura Publishing; 1983:39-48.

115. Zhang J, Chen B, Xu X, et al.  
Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin.  
Intern Med. 2012;51:2529-2536.
116. Cunha BA.  
Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination and laboratory tests.  
Infect Dis Clin North Am. 2007;21:1137-1188
117. Cunha BA.  
Fever of unknown origin in malignancies. In: Cunha BA, ed. Fever of Unknown Origin.  
New York: Informa Healthcare; 2007: 27-34
- 118..Carsons SE.  
Fever in rheumatic and autoimmune disease.  
Infect Dis Clin North Am. 1996;10:67-84.
119. Le Moing V, Leport C. Fièvres intermittentes d'origine infectieuse.  
Rev Prat 2002;52:139-44
120. Collazos J, Guerra E, Mayo J, Martinez E. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin. J Infect 2000;41:269-72
121. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnosis spectrum.  
Arch Intern Med 1992;152:51-5.
122. Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevis H. A clinical study of culture-negative endocarditis.  
Medicine 2003;82:263-73
123. Petersdorf RG. Fever of unknown origin: an old friend revisited.  
Arch Intern Med 1992;152:21-2.

124. Sepkowitz KA. Tuberculosis as the cause of fever of unknown origin: a review.  
Int J Infect Dis 1997;2:47-51.
125. Chen Y, Zheng M, Hu X, Li Y, Zeng Y, Gu D, et al. Fever of unknown origin in elderly people. A retrospective study of 87 patients in china.  
JAGS 2008;56:182-4
126. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 1994;18:601-5.
127. Miller RF, Hingorami AD, Foley NM. Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS.  
Int J STD AIDS 1996;7:170-5
128. Ghorbel IB, Massoud MB, Khanfir M, Mrad K, Lamloum M, Houman MH, Miled M. Association d'une tuberculose pulmonaire, mammaire et cérébrale.  
La Revue de médecine interne. 2003;24(12):815-818.
129. Bazin C. Tuberculose du système nerveux central.  
EMC-Neurologie. 2004;1(2):169-192.
130. Mayers MM, Kaufman DM, Miller MH.  
Recent cases of intracranial tuberculomas.  
Neurology. 1978;28(3):256-25.
131. Mazodier K, Bernit E, Faure V, Rovey C, Gayet S, Seux V, Kaplanski G.  
Tuberculose cérébro-méningée chez l'adulte séronégatif pour le VIH: à propos de 7 cas.  
La Revue de médecine interne. 2003;24(2):78-85.



132. Kilani B, Ammari L, Tiouiri H, Goubontini A, Kanoun F, Zouiten F, Chaabène TB. Manifestations neuroradiologiques initiales de la tuberculose du système nerveux central de l'adulte: à propos de 122 cas. La Revue de médecine interne. 2003;24(2):86–96.
133. Vignaud J, Cosnard G, Pharaboz C. Vigot  
Imagerie par résonance magnétique crânio-encéphalique. 1991.
134. Gueddari FZ, Bouyacoub F, Dafiri R, Khamlichi A, Imani F.  
Imagerie par résonance magnétique de la tuberculose cérébro-méningée. Med Magh. 1998;74:9–15.
135. Mélé N, Charbonneau F, Henry C.  
Sténoses artérielles intra-crâniennes: penser à l'artérite cérébrale tuberculeuse. Pratique Neurologique-FMC.2015;6(1):38–42.
136. Pagnoux C, Généreau T, Lafitte F, Congy F, Chiras J, Herson S.  
Braituberculomas.  
In Annales de médecine interne. 2000;151(6):448–455.
137. M Wassay et al.  
Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. J Neuroimag 2003;13:240–7.
138. WY Lee.et al.  
Brain tuberculoma in Hong Kong.  
HKMJ 2002;8:52–6.
139. C Bayindir et al.  
Retrospective study of 23 pathologically proven cases of CNS tuberculoma. ClinNeurolNeurosurg. 2006;108:353–7.

140. FA Lwakatare et al.

Imaging features of brain tuberculoma in Tanzania.

Afric Health Sciences 2003;3:131-5.

141. DJ Nicolls et al.

Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis.

Lancet Infect Dis. 2005;5:795-801

142. Kumar et al.

Paradoxical response to chemotherapy in neurotuberculosis.

PediatrNeurosurg. 2006;42:214-22.

143. DW Haas, RM Des Prez.

Mycobacterium tuberculosis. In : GL Mandell, JE Bennett, R Dolin. Principles and Practice of Infectious Disease,

4<sup>th</sup> edition. Churchill Livingstone, New York, 1995: 2213-43

144. Kidgell C, Reichard U, Wain J, et al.

Salmonella typhi, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old. Infect Genet Evol 2002; 2: 39-45.

145. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ.

Typhoid fever. N Engl J Med 2002; 347: 1770-82

146. Vinh H, Wain J, Vo TN, et al.

Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children.

Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 958-61.

147. Parola P, Paddock CD,

Raoult D Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts.

ClinMicrobiol Rev. 2005;18:719-56 10.1128/CMR.18.4.719-756.2005 [PMC

148. Bechah Y, Socolovschi C, Raoult D Identification of rickettsial infections by using cutaneous swab specimens and PCR.  
Emerg Infect Dis. 2011;17:83–6 10.3201/eid1701.100854
149. Wang JM, Hudson BJ, Watts MR, Karagiannis T, Fisher NJ, Anderson C, et al. Diagnosis of Queensland tick typhus and African tick bite fever by PCR of lesion swabs.  
Emerg Infect Dis. 2009;15:963–5 10.3201/eid1506.080855
150. World Health Organization. Leptospirosis worldwide, 1999.  
WklyEpidemiol Rec. 1999;74:237–242.
151. Ratnam S.  
Leptospirosis: an Indian perspective.  
Indian J Med Microbiol. 1994;12:228–239.
152. Everard J D, Everard C O R.  
Leptospirosis in the Caribbean.  
Rev Med Microbiol.1993;4:114–122.
153. Edwards G A, Domm B M.  
Human leptospirosis.  
Medicine.1960;39:117–156.
154. Kelley P W.  
Leptospirosis. In: Gorbach S L, Bartlett J G, Blacklow N R, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia, Pa: W. B. Saunders; 1998. pp. 1580–1587.
155. Turner L H. Leptospirosis I.  
Trans R Soc Trop Med Hyg. 1967;61:842–855.
156. M Yamagushi, A Ohta, T Tsunematsu et al.  
Preliminary criteria for classification of adult Still's disease.  
J Rheumatol, 1992; 19: 424–30.